



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
CLÍNICA PSIQUIÁTRICA "DR. EVERARDO NEUMANN PEÑA"

**DIFERENCIAS COGNITIVAS ENTRE ESQUIZOFRÉNICOS
FUMADORES Y ESQUIZOFRÉNICOS NO FUMADORES**

Trabajo que para obtener el diploma de Especialista en Psiquiatría presenta

Alumno:

Dr. LUIS FERNANDO GUERRERO HERRERA

Asesor metodológico:

Dr. GABRIEL DE JESÚS ALEJO GALARZA

Asesor clínico y teórico:

Dr. AMADO NIETO CARAVEO

San Luis Potosí, S.L.P., Febrero del 2009



FACULTAD DE MEDICINA, U.A.S.L.P.
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

DEDICATORIA.

- ... A mi padre y a mi madre por brindarme amor y confianza.
- ... A mis hermanos por ser compañeros de esta vida.
- ... A Cecilia por permitirme conocerle.
- ... A mis maestros los pacientes.
- ... A mis amigos psiquiatras y residentes por su apoyo.
- ... A la psiquiatría por enseñarme este nuevo mundo.
- ... Al Dr. José Noyola por mostrarme más de mí.
- ... y a todos los que han contribuido en esta experiencia de vida.

GRACIAS.

ÍNDICE

	Página
1. Marco Teórico	
1.1 Introducción	1
1.2 Concepto de esquizofrenia	1
1.3 Epidemiología	2
1.4 Hipótesis etiológica	3
1.4.1 Hipótesis de neurodesarrollo y neurodegeneración	3
1.4.2 Neurodegeneración	4
1.5 Hallazgos neuroanatómicos en la Resonancia Magnética	4
1.5.1 Dilatación ventricular	4
1.5.2 Lóbulo temporal	4
1.5.3 Lóbulo frontal	5
1.5.4 Lóbulo parietal	5
1.5.4 Lóbulo parietal	5
1.5.5 estructuras subcorticales	6
1.5.5.a Ganglios basales	6
1.5.5.b Tálamo	6
1.5.5.c Complejo Amígdala –Hipocampo	7
1.6 Hallazgos de Resonancia Magnética funcional en esquizofrenia	7
1.6.1 Tareas motoras	7
1.6.2 Estimulación visual simple	7
1.6.3 Estimulación auditiva	8
1.6.4 Tareas cognitivas	8
1.6.4. a Fluencia Verbal	8
1.6.4. b Memoria Verbal	8
1.7 Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia	8
1.7.1 Espectro de alteraciones cognitivas	8
1.7.2 Funciones cognitivas generales	9
1.7.3 Alteraciones de la memoria	10
1.7.4 Disfunciones ejecutivas y otros trastornos frontales	11
1.7.5 Atención	12
1.8 Batería de pruebas neurocognitivas SNC vital signs	17
1.9 Esquizofrenia y consumo de tabaco	20
1.9.1 Nicotina	20
1.9.2 Consumo de tabaco en los pacientes con esquizofrenia	22
2. Justificación	25
3. Pregunta de investigación	26
4. Objetivos	27
4.1 Objetivo general	27
4.2 Objetivos específicos	27
4.3 Hipótesis	27

4.3.1 Hipótesis Nula	27
4.3.2 Hipótesis alterna	27
5. Metodología	28
5.1 Tipo de estudio	28
5.2 Muestra	28
5.3 Obtención de la muestra	28
5.4 Variables estudiadas	28
5.5 Criterios de inclusión	29
5.6 Criterios de exclusión	29
5.7 Criterios de eliminación	29
5.8 Obtención de los datos	29
5.9 Implicaciones éticas	29
5.10 Análisis estadístico	30
6. Resultados	31
6.1 Población	31
6.2 Variables demográficas	31
6.2.1 Sexo	31
6.2.2 Edad	31
6.2.3 Procedencia	32
6.2.4 Nivel socioeconómico	32
6.2.5 Estado civil	32
6.2.6 Ocupación	32
6.2.7 Escolaridad	33
6.3 Variables clínicas	34
6.3.1 Años de enfermedad	34
6.3.2 Años de tratamiento	35
6.3.3 Diferencia entre inicio de enfermedad y tratamiento	35
6.3.4 Variables cognitivas	35
6.3.4.a Memoria compuesta	35
6.3.4.b Memoria verbal y memoria visual	35
6.3.4.c Velocidad de procesamiento	36
6.3.4.d Función ejecutiva	36
6.3.4.e Velocidad psicomotora	36
6.3.4.f Tiempo de reacción	37
6.3.4.g Atención compleja	37
6.3.4.h Flexibilidad cognitiva	37
7. Discusión	39
8. Conclusiones	41
9. Referencias	43
10. Anexos	46

MARCO TEÓRICO

*Hay restos de mi figura y ladra un perro.
Me estremece el espejo: la persona, la máscara
es ya máscara de nada.
Como un yelmo en la noche antigua
una armadura sin nadie
así es mi yo un andrajo al que viste un nombre...
(Leopoldo María Panero, poeta esquizofrénico)*

1.1- Introducción:

Cientos de millones de personas alrededor del mundo padecen algún tipo de enfermedad mental. En el 2002 la OMS estimó que alrededor de 154 millones de personas padecían depresión, 25 millones de personas padecían esquizofrenia por citar algunos trastornos; y que cerca de 877 mil personas mueren por suicidio cada año. La mayoría de las proyecciones a futuro de diversas instituciones coinciden en que la enfermedad mental será una gran carga para los sistemas de salud. Los trastornos mentales causan un gran sufrimiento en las personas que los padecen, ya que usualmente tienen una deficiente calidad de vida, mayores tasas de mortalidad y aislamiento social. La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más devastadoras para el paciente, su familia y la sociedad. Por tal motivo es importante invertir en recursos para su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, así como en atención a sus familiares (31).

1.2- Concepto de Esquizofrenia.

La historia de la esquizofrenia es la historia de la psiquiatría. La historia de la esquizofrenia es una progresión de descripciones que culmina en una actualidad: una esquizofrenia mantenida con relativa estabilidad nosológica durante el último siglo y que hoy sigue resistiendo todo tipo de embates. Para otros en lugar de la continuidad que implica el anterior punto de vista, la historia de la esquizofrenia puede describirse mejor como la de "un conjunto de programas de investigación que avanzan en paralelo más que en serie y cada uno de los cuales se basa en un concepto distinto de enfermedad". Desde esta perspectiva apenas existe continuidad en los conceptos que Kraepelin, Bleuler y Schneider manejaron (32).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud: "La Esquizofrenia está caracterizada por un disturbio fundamental de la personalidad, una distorsión del pensamiento, delirios extraños, percepciones alteradas, respuestas emocionales inapropiadas y un grado de autismo. Estos síntomas son experimentados en presencia de conciencia clara y (generalmente) capacidad intelectual conservada"⁽³¹⁾.

El término esquizofrenia describe, sin duda de manera imperfecta, una serie de manifestaciones psicopatológicas heterogéneas y mal delimitadas que se presentan en un determinado curso temporal. Los síntomas afectan a múltiples procesos psicológicos como: la percepción (alucinaciones), comprobación de la realidad (delirios), procesos de pensamiento (asociaciones laxas), emociones (afecto plano, afecto inapropiado), conducta (catatonía, desorganización), atención, concentración, motivación y juicio.

Otro enfoque interesante es el que consideraron en su día M. Bleuler, Wyrsh, Jaspers, Schneider y López-Ibor entre otros: entender la esquizofrenia como una forma de enfermarse, como una "forma de estar en el mundo...No se es esquizofrénico; se vive esquizofrénicamente sobre un continuo de normalidad, en circunstancias, a veces, muy breves y sutiles en las que, si el sujeto se instala prolongadamente, concluye por adoptar un estereotipo social de cronicidad...hablar de condición esquizofrénica no es proyectarla sobre una base genética anómala, degenerada, sino tratar de entenderla como un modo de desarrollarse la vida" (Colodrón) (34) La esquizofrenia puede ser entendida como un síndrome diferenciado categóricamente de otras entidades nosológicas (modelo categórico o dicotómico), o como un estado de vulnerabilidad distribuido de forma continua en la población (modelo continuo o dimensional). Häfner anunció que la mayor parte de los rasgos que caracterizan la esquizofrenia-falta de interés, suspicacia, humor delirante, ideación referencial y de perjuicio y embotamiento afectivo- responden a un modelo continuo y aparecen invariablemente independientemente del ámbito cultural. Los resultados de los estudios psicométricos y neurofisiológicos siguen una distribución continua de valores desde la normalidad a anomalías significativas dentro del global de la población, apoyando el modelo de comprensión dimensional en la esquizofrenia. Los marcadores de vulnerabilidad responden en la mayoría de los casos a modelos de distribución continua entre los esquizofrénicos y sus parientes. (31)

1.3- Epidemiología

La epidemiología de la esquizofrenia representa un reto único debido a su naturaleza multifacética, a la dificultad en la definición de sus síntomas y a la amplitud de su espectro. En el año de 1973, la Organización Mundial de la Salud publicó el reporte del estudio piloto internacional sobre esquizofrenia en donde se establecen criterios definidos para el diagnóstico y las características de la enfermedad en nueve países del mundo. Los estudios de prevalencia realizados en América del Norte revelan que del 1.0 al 1.9 por mil habitantes sufren de esquizofrenia. La incidencia varía entre 0.3 a 1.2 por mil habitantes, por año. A nivel mundial se estima que de 0.3 a 1% de la gente sufre la enfermedad. En México, según datos de la Secretaría de Salud, la prevalencia de la esquizofrenia es de 0.7%. (31)

El inicio de los síntomas esquizofrénicos suele darse entre los últimos años de la segunda década de vida y la mitad de la cuarta. Los hombres son más propensos a iniciar con los síntomas unos cuantos años antes que las mujeres. El curso de la enfermedad es muy variable, aunque sólo una minoría de pacientes parecen tener un curso crónico y deteriorante, mientras que el resto permanece con síntomas persistentes y/o déficits funcionales (American Psychiatric Association; DSM-IV).

1.4- Hipótesis etiológicas

La esquizofrenia es una afección multifactorial en la que se involucran factores genéticos y ambientales. Múltiples han sido las investigaciones relacionadas con la genética, anatomía, sistemas de circuitos funcionales implicados, neuropatología, electrofisiología y neuroquímica.

Desde el punto de vista neuroanatómico se ha planteado la existencia de dilatación ventricular, ensanchamiento de los surcos, atrofia cerebelar, disminución del córtex frontal, tamaño craneal y cerebral más pequeño, disminución del tamaño del lóbulo temporal y presencia de una anomalía localizada en la circunvolución temporal superior, disminución del tamaño del tálamo y del volumen total del tejido cerebral, aumento del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos y en la superficie cerebral y agenesia parcial del calloso.

Desde el punto de vista neurofuncional se ha planteado la existencia de una hipofrontalidad y alteración en la distribución de los circuitos funcionales en lugar de una única región cerebral, pudiendo estar implicados: subregiones del córtex frontal (orbital, dorsolateral y medial), la circunvolución cingulada anterior, el tálamo, varias subregiones del lóbulo temporal y el cerebelo. Neurobioquímicamente se ha planteado un exceso de la actividad de los neurotransmisores dopaminérgicos. (36)

1.4.1- Hipótesis del Neurodesarrollo y Neurodegeneración

La hipótesis del neurodesarrollo junto con la hipótesis de la neurodegeneración, aunque inicialmente consideradas como mutuamente excluyentes, pueden desempeñar un papel en la patogénesis y fisiología de la esquizofrenia.

La hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia postula que alteraciones genéticas o epigenéticas conducen a la aparición de anomalías en el desarrollo temprano del cerebro. Estas resultarán en la expresión de síntomas de esquizofrenia en el adolescente o en el adulto, posiblemente influenciadas por factores ambientales intrauterinos, perinatales y extrauterinos y por los procesos neurológicos de maduración.(36)

Según estos postulados la neuropatología del desarrollo resultante estará presente antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Tales afirmaciones se sustentan en varias vías de investigación:

- 1) Los individuos que posteriormente desarrollarán esquizofrenia presentan con mayor frecuencia anomalías congénitas y físicas menores.
- 2) Estos individuos presentarán asimismo mayor frecuencia de anomalías neuromotoras, sociales y cognitivas.
- 3) Pacientes con un primer episodio de esquizofrenia exhiben alteraciones patomorfológicas cerebrales en la neuroimagen estructural.
- 4) Los estudios post-mortem de cerebros esquizofrénicos evidencian la ausencia de gliosis y la presencia de anomalías en la citoarquitectura.
- 5) Alteraciones en el neurodesarrollo de animales conducen a la presencia de lesiones morfológicas cerebrales y comportamientos anormales, isomorfos a los de los pacientes con esquizofrenia.

1.4.2- Neurodegeneración

La hipótesis de la neurodegeneración, en contraste con la anterior, implicaría la expresión de proteínas y sustancias bioquímicas anormales y tóxicas, que ejercerían su efecto en determinadas regiones anatómicas manifestándose clínicamente una vez superado cierto umbral de daño, poniendo de manifiesto la pérdida de la función fisiológica afectada. Aunque no se han identificado las poblaciones neuronales concretas afectadas en la esquizofrenia, se ha hipotetizado que serían las alteraciones en la conectividad entre estructuras diencefálicas, talámicas, límbicas y corticales las responsables de los síntomas clínicos típicos. La consideración de esta hipótesis se justifica en los siguientes conocimientos, entre otros:

- 1) La semejanza de la esquizofrenia con otras enfermedades neurodegenerativas.
- 2) El curso clínicamente progresivo.
- 3) Los efectos que sobre la sintomatología y el curso de la enfermedad ejercen los tratamientos.
- 4) La aparición y la progresión de las alteraciones cognitivas.
- 5) La asociación de hallazgos patomorfológicos severos con una mayor severidad o cronificación de la enfermedad.
- 6) La progresión en la patomorfología en asociación con la evolución clínica de la esquizofrenia.

1.5- Hallazgos Neuroanatómicos en la resonancia magnética:

Los hallazgos neuroanatómicos procedentes de los estudios estructurales de resonancia magnética (RM) más importantes en la esquizofrenia incluyen dilatación ventricular, anomalías en el lóbulo temporal medial (amígdala, hipocampo y giro parahipocámpico), el giro temporal superior, el lóbulo parietal (en particular el lóbulo parietal inferior y sus subdivisiones de giro anular y de giro supramarginal) y regiones cerebrales subcorticales incluyendo el cerebelo, los ganglios basales, el cuerpo calloso, el tálamo y el cavum del septum pellucidum.⁽³⁵⁾

1.5.1- Dilatación Ventricular

Uno de los hallazgos más replicados en los estudios de neuroimagen en esquizofrenia, es la dilatación ventricular. Los ventrículos cerebrales de los pacientes suelen ser mayores (en extensión o volumen) que en los controles. Esta dilatación ventricular ha sido descrita tanto para los ventrículos laterales como para el tercer ventrículo.^(35,36)

La dilatación de las astas temporales de los ventrículos laterales parece ser más prominente en el hemisferio izquierdo. La ventriculomegalia parece estar presente desde el inicio y no ser progresiva, no hay relación entre el tamaño aumentado y la duración de la enfermedad o la medicación antipsicótica.

1.5.2- Lóbulo Temporal

Giro temporal superior

Algunos estudios han señalado una reducción en el volumen del giro temporal superior, aunque esta reducción parece ser más evidente y consistente cuando se evalúa únicamente la

sustancia gris de esta región. Se ha descrito disminución en el volumen de la sustancia gris del giro temporal superior en pacientes de primer episodio en comparación a sujetos control así como en sujetos con diagnóstico de trastorno de personalidad esquizotípica medicados y no medicados.(33)

Barta et al. (1990) describen una reducción del 11% del volumen del giro temporal superior que correlaciona en la región anterior con las alucinaciones auditivas. Shenton et al. (1992) hallaron una reducción del 15% que correlacionaba en la región posterior con el trastorno del pensamiento. Esta reducción volumétrica del giro temporal superior estaba además fuertemente correlacionada con reducción en el volumen de la amígdala, hipocampo y giro parahipocampal. En este sentido, Wible et al. (1995) hallaron correlaciones entre la sustancia gris prefrontal del hemisferio izquierdo y el volumen de la amígdala, hipocampo, giro parahipocampal y giro temporal superior izquierdos. Flaum et al. (1995) describieron una correlación entre la sintomatología positiva y la reducción del volumen del giro temporal superior. Finalmente, Hollinger et al. (1999) hallaron una reducción del volumen del giro temporal superior derecho en pacientes zurdos al compararlos con sujetos control zurdos. Esta reducción estaba asociada con el trastorno del pensamiento.

1.5.3- Lóbulo frontal

Las diferencias en el córtex prefrontal parecen ser demasiado sutiles para ser detectadas directamente, pero correlacionan con reducciones en áreas del lóbulo temporal izquierdo que están neuroanatómica y neurofuncionalmente relacionadas. En este sentido, Wible et al. (1995), a pesar de no hallar diferencias volumétricas en el lóbulo frontal entre pacientes y sujetos control, observaron que la sustancia gris del lóbulo frontal izquierdo mostraba una fuerte correlación con la reducción volumétrica de amígdala, hipocampo, giro parahipocampal y giro temporal superior izquierdos. También encontraron una correlación entre la disminución del volumen prefrontal izquierdo y la sintomatología negativa.(33-36) De forma similar, Breier et al. (1992) encontraron una correlación entre el volumen del córtex prefrontal y el lóbulo temporal, además obtuvieron correlaciones entre la sustancia blanca prefrontal derecha y el volumen de la amígdala y el hipocampo ipsilaterales.

Goldstein et al. (1999) observaron una reducción de un 7-15 % en el volumen del lóbulo frontal medial y regiones frontoorbitales derechas. Gur et al. (2000) describieron reducción de la sustancia gris en regiones dorsolaterales que iban de un 9% en hombres a un 11 % en mujeres. La reducción del volumen total de la región dorsolateral fue evidente sólo en los pacientes varones, mientras que una reducción del volumen orbitofrontal fue evidente sólo en las mujeres.

1.5.4- Lóbulo Parietal

El córtex parietal inferior pertenece al córtex de asociación heteromodal, una región cortical altamente organizada e interconectada que incluye la sección superior del lóbulo temporal posterior, el córtex prefrontal, el área de Broca y el lóbulo parietal inferior (Mesulam, 1990). Pearlson et al (1996), hipotetizaron que las anomalías del córtex de asociación heteromodal constituirían el déficit primario de la esquizofrenia (Pearlson et al, 1996). Los hallazgos en el córtex parietal, al igual que en el frontal son muy diversos (Shenton et al., 2001). Goldstein et al. (1999) evaluaron en un estudio varias subdivisiones del córtex parietal y hallaron

reducciones volumétricas en el giro supramarginal además de reducción del lóbulo prefrontal, incluyendo el cíngulo anterior.(36)

Respecto al análisis de las asimetrías cerebrales como posible sustrato de la esquizofrenia basado en un problema de lateralización, Nizniewicz et al. (2000) hallaron ausencia de la normal asimetría (izquierdo mayor que derecho) del giro angular en pacientes masculinos comparados con sujetos control. Frederikse et al. (2000) describieron asimismo una reducción en la asimetría de esta región así como reducción de la sustancia gris en pacientes varones.

1.5.5- Estructuras subcorticales

1.5.5.a- Ganglios Basales

Se ha descrito un incremento en el volumen de los ganglios basales que parece estar en relación con la medicación neuroléptica. Chakos et al. (1994) evaluaron pacientes esquizofrénicos de primer episodio y hallaron un incremento del 5.7 % en el tamaño del caudado tras 18 meses de medicación. Este resultado ha sido confirmado por Hokama et al (1995) que describieron un incremento en el tamaño de los núcleos caudado, putamen y pálido en pacientes medicados. Sin embargo, en pacientes tratados con medicación atípica no se da este incremento en el volumen de los ganglios basales (Gur et al., 1998). Por el contrario, en los pacientes no medicados, se ha descrito una disminución bilateral en el volumen del núcleo caudado (Keshavan et al., 1998; Corson et al., 1999).

1.5.5.b- Tálamo

Andreasen et al. (1994) encontraron una reducción en el tamaño del tálamo en los pacientes con esquizofrenia. Este grupo de investigación opina que el tálamo es una región crítica en la esquizofrenia debido a las recíprocas conexiones entre los núcleos talámicos ventral anterior y dorsomedial y el córtex prefrontal, así como por las conexiones córtico-talámicas-corticales que sirve de nexo entre los lóbulos occipital y frontal. La reducción volumétrica del tálamo ha sido posteriormente replicada por otros investigadores.

Jeste et al (1998) observaron una correlación entre el tamaño del núcleo talámico y la edad de inicio, así como déficits en lectura, abstracción y flexibilidad cognitiva. Portas et al. (1998) han encontrado una correlación entre un tamaño talámico reducido y menor cantidad de sustancia blanca prefrontal. Snyder et al (1998) hallaron ausencia de la comisura intertalámica o masa intermedia y dilatación del tercer ventrículo en un grupo de pacientes de primer episodio. Meisenzahl et al. (2000), si bien no hallaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en esta deficiencia, sí evidenciaron que los pacientes sin comisura intertalámica mostraban una mayor sintomatología negativa que los pacientes que sí la tenían. (33-36)

Gur et al (1998) hallaron un tamaño reducido del núcleo talámico en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los sujetos control; además observaron que un mayor tamaño en el núcleo talámico y en el putamen correlacionaba con una mayor sintomatología positiva. Finalmente, en los familiares de sujetos con esquizofrenia se ha encontrado también un menor tamaño del tálamo en comparación con un grupo control (Staal et al., 1998).

1.5.5.c- Complejo amígdala- hipocampo

Se ha descrito anomalías en estructuras del lóbulo temporal medial como la amígdala, el hipocampo y el giro hipocampal. La reducción volumétrica en el complejo amígdala hipocampo parece estar ya presente en los pacientes de primer episodio. También en estas estructuras se ha observado un efecto de lateralización, en concreto una mayor atrofia del hemisferio izquierdo, particularmente en los pacientes varones. Suddath y cols. (1990), en estudios con gemelos monocigóticos discordantes para la enfermedad mostraron una reducción volumétrica bilateral en el hipocampo del gemelo con esquizofrenia. Finalmente, Velakoulis y cols. (1999) observaron que existe reducción bilateral del volumen del hipocampo tanto en pacientes crónicos como en pacientes de primer episodio. Estos estudios parecen indicar que los problemas en el neurodesarrollo posiblemente asociados a complicaciones in útero o en el parto, pueden contribuir a las anomalías estructurales observadas en el hipocampo en estos pacientes.(32,33)

1.6- Hallazgos de resonancia magnética funcional en la esquizofrenia.

La introducción de la técnica de resonancia magnética funcional (RMf) en la investigación neurofuncional, supuso la posibilidad de estudiar la activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas. En la siguiente sección se describen los hallazgos en la resonancia magnética funcional, más adelante se analizaran los déficit cognitivos asociados evidenciados mediante pruebas neuropsicológicas.

1.6.1- Tareas motoras

Wenz et al. (1994) llevaron a cabo una tarea motora con sujetos diestros y encontraron en los pacientes con esquizofrenia una menor activación cortical de las áreas sensoriomotoras, especialmente en el movimiento de la mano no-dominante. Estos investigadores calcularon la activación regional hemisférica y hallaron asimetría en la activación para los movimientos tanto ipsi como contralaterales. Esta asimetría resultó ser opuesta entre pacientes y controles. Schoder et al. (1995) estudiaron una tarea de oposición para evaluar uno de los signos neurológicos blandos que han sido descritos como altamente prevalentes en la esquizofrenia, particularmente en formas no paranoides. Comprenden p.ej. movimientos coreiformes leves, trastornos de la marcha, reflejos primitivos, automatismos, apraxia, parpadeo frecuente, disminución de los movimientos sacádicos, etc. La activación fue significativamente inferior en todos los pacientes tanto en el área sensoriomotora como en el área motora suplementaria. Estos autores también hallaron el efecto de la asimetría invertida descrito por Wenz et al (1994).

Algunos estudios, sin embargo no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con esquizofrenia y los sujetos control en cuanto a activación del córtex sensoriomotor (Buckeley et al., 1995).

1.6.2- Estimulación visual simple

Renshaw et al (1994) llevaron a cabo un estudio de estimulación visual simple y hallaron una mayor activación del área visual primaria en los pacientes con esquizofrenia que en los sujetos control. Los autores interpretaron este hallazgo como una posible alteración en la red

vascular del lóbulo occipital en el grupo de pacientes. Otra hipótesis alternativa fue una deficiencia primaria o iatrogénica de la capacidad oxidativa de las neuronas.

1.6.3- Estimulación auditiva

David et al. (1996, 1999) observaron que la activación cerebral en el córtex temporal superior y el giro de Heschl en respuesta a una estimulación auditiva se veía significativamente atenuada durante las alucinaciones auditivas; este efecto no ocurría en períodos sin alucinaciones. Woodruff et al. (1997) describieron que las alucinaciones auditivas alteraban la respuesta cortical al habla externa. Estos autores hipotetizaron que las áreas activas durante las alucinaciones auditivas se saturarían y serían por lo tanto menos capaces que otras regiones corticales de dar una respuesta adecuada ante el habla externa (5).

Shergill et al. (2000) llevaron a cabo un estudio con estímulos de habla interna y generación de habla interna a fin de identificar los correlatos neuronales subyacentes a las tareas de autoescucha en pacientes con predisposición a las alucinaciones auditivas. En comparación al grupo control, los pacientes no mostraron diferencias en la generación de habla interna pero sí durante la tarea de "imaginación auditiva" en que debían imaginar frases dichas con su propia voz o con la voz de otra persona. En esta tarea imaginativa se halló un decremento en la activación en áreas implicadas con la autoescucha.(7)

1.6.4- Tareas cognitivas

1.6.4.a- Fluencia verbal

Yurgelun-Todd et al. (1996, 1994) llevaron a cabo un estudio de RMf durante tareas de fluencia verbal (generación de palabras versus conteo). En este estudio, evaluaron la activación en sujetos control y pacientes, del córtex prefrontal y del giro temporal superior izquierdos; así como la conectividad funcional. La conectividad funcional se define como la activación o desactivación simultánea de regiones cerebrales (Roland, 1993). Sin embargo, esta simultaneidad de actividad neuronal no necesariamente representa la existencia de un circuito. En el estudio, la activación resultó mayor en el córtex prefrontal en los sujetos control. No hallaron diferencias significativas entre el número de palabras generadas.(7)

1.6.4.b- Memoria verbal

En la evaluación de la memoria verbal se ha utilizado evocación verbal de listas de palabras y la producción de palabras. En ellas se ha observado que los pacientes con esquizofrenia no presentan el incremento normal de activación frontal que se observa en los sujetos control (Mitchell et al., 2001).

1.7- Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia

1.7.1- Espectro de alteraciones cognitivas

La aplicación de test neuropsicológicos a pacientes esquizofrénicos ha llevado a considerar la existencia de múltiples alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia, alteraciones que corresponden a las descritas en neuroimagen estructural y funcional. Las

alteraciones neuropsicológicas más frecuentemente referidas en la esquizofrenia son: memoria (indicando disfunción temporal medial), atención, fluencia verbal y funciones ejecutivas (indicando disfunción prefrontal dorsolateral).

Las disfunciones neuropsicológicas en la esquizofrenia están presentes desde el inicio de la sintomatología psicótica, o incluso antes. Los pacientes después del primer episodio y sin tratamiento tienen ya déficit en memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento mental. El déficit de memoria verbal no es atribuible al de atención. Los pacientes sin medicación pero que han sido previamente tratados tienen además alteraciones de memoria visual y de velocidad motora (Saykin et al. 1994). Ello indica que en un primer momento existe una alteración temporal derecha y posteriormente se añaden disfunciones estriatales. La afectación neuropsicológica en la esquizofrenia no se explica por la edad del paciente, por la edad de inicio o la duración de la enfermedad, lo cual indica que la esquizofrenia produce un déficit cognitivo no progresivo similar para distintos subgrupos (inicio precoz o tardío). En cualquier caso, los estudios con pacientes, indican que su afectación del cociente de memoria es superior al del cociente de inteligencia, patrón de resultados neuropsicológicos que es parecido al de la amnesia. (7,8,33)

En un estudio realizado en 1993 (Heinrichs y Award) en el que se analiza el perfil neuropsicológico de los esquizofrénicos mediante pruebas sensibles a las distintas regiones cerebrales en una muestra de 104 sujetos se detecta que la agrupación de 5 grupos es la óptima. El clúster 1 (n=24) comprende los sujetos que tienen únicamente una disfunción prefrontal, el clúster 2 (n= 16) los tienen un rendimiento normal, el clúster 3 (n=20) implica los sujetos con disfunción frontal y de los ganglios basales, el clúster 4 (n=25) abarca sujetos con déficits neuropsicológicos multifocales y el clúster 5 (n=19) consiste en pacientes con un déficit único en los ganglios basales. Los subtipos difieren en varias variables tales como edad, duración de la enfermedad, hospitalización y tratamiento.

1.7.2- *Funciones cognitivas generales*

Para el estudio de las funciones cognitivas generales en la esquizofrenia se utilizó esencialmente el test de inteligencia de Wechsler en sus distintas versiones (WAIS, WAIS-R, WAIS III). En general se observan CI bajos, aunque muchos pacientes los tienen dentro de la normalidad. Los estudios en los que se compara el CI con grupos control correctamente apareados se observan diferencias significativas, a pesar que los CI de los pacientes esquizofrénicos estén en el rango normal (es decir, puntuaciones medias superiores a 70 puntos, considerado éste como el umbral de la deficiencia mental). (7,8)

Una cuestión fundamental en el estudio del CI en la esquizofrenia, es conocer si éste disminuye con el tiempo, o si los cambios en CI se deben a los efectos adversos de los neurolepticos u otros psicofármacos. En el primer caso, la disminución progresiva del CI en los pacientes sería compatible con una 'hipótesis neurodegenerativa' como base biológica del trastorno. Los estudios de revisión parecen concluir que el declive no es una constante y en el caso de darse, se observa en los primeros 5 años de la enfermedad. El hecho que el declive del CI en la enfermedad no sea un aspecto frecuente, siendo éste sin embargo estadísticamente inferior al de la población normal, podría indicar que estamos ante un trastorno del neurodesarrollo y no una enfermedad neurodegenerativa. (7,8,36)

La disminución del CI no puede tampoco considerarse en sentido estricto, ya que las menores puntuaciones totales observadas en los pacientes podrían ser debidas a la afectación de algunos subtests que impliquen velocidad de procesamiento y que sean sensibles a los neurolépticos. Por ejemplo, el subtest de clave de números o el de cubos. A pesar de lo dicho hasta ahora, diversos trabajos evidencian que los pacientes crónicos tienden a presentar un CI más bajo que los pacientes en fases iniciales de la enfermedad. Estos resultados parecerían apoyar la hipótesis de la neurodegeneración, aunque podrían ser explicados por el hecho de que los datos puedan proceder de sesgos en la selección de las muestras ya que los pacientes crónicos hospitalizados son también los que presentan un peor pronóstico y ello podría ser debido a una mayor afectación cerebral estructural desde el inicio de la enfermedad.

1.7.3 Alteraciones de la memoria.

Las alteraciones en la memoria van ligados de forma clara a la presencia de la enfermedad, Goldberg et al. (1993), estudiaron 24 pares de individuos gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia y hallaron que los esquizofrénicos calificaban peor que sus gemelos en diversas tareas de memoria: pares asociados, memoria lógica, memoria visual. Sin embargo, a la luz de los actuales conocimientos neurobiológicos y psicobiológicos no puede hablarse de la memoria como una función neuropsicológica única ya que existen claras evidencias sobre disociaciones de memoria que están bien avaladas por estudios neuroanatómicos y neurofuncionales. (7,8)

La disociación de memoria más admitida en la actualidad es la de memoria declarativa *versus* no-declarativa. La memoria declarativa sería la dependiente del hipocampo y la no-declarativa independiente del mismo. La afectación de la memoria declarativa es consistente con las alteraciones estructurales halladas en los pacientes esquizofrénicos tanto en las investigaciones neuropatológicas post mortem como en los estudios in vivo mediante resonancia magnética estructural (RM).

En una reciente revisión de la literatura Weiss y Heckers (2001) sintetizan los hallazgos en memoria de la siguiente forma:

- A pesar de que la esquizofrenia está asociada a un amplio espectro de disfunciones cognitivas, los déficits en memoria están especialmente pronunciados.
- Los déficits de memoria declarativa son los más consistentes y llamativos. La memoria no declarativa parece relativamente intacta.
- En el ámbito de la memoria declarativa parece haber tanto un déficit en memoria episódica como semántica aunque existe mayor evidencia para el primer tipo.
- La evocación está más afectada que el reconocimiento.
- Las alteraciones de la evocación se han atribuido a problemas en la organización semántica respecto a la codificación o problemas en las estrategias para la evocación de la información consolidada.
- Los déficits de memoria no son atribuibles sólo a la falta de motivación, la distractibilidad relacionada con los síntomas positivos o los efectos de los fármacos.
- La disfunción en memoria verbal es el mejor predictor del funcionamiento social.

Las disfunciones de memoria a veces han sido atribuidas a la propia disfunción frontal debido a que los pacientes con lesiones frontales tienen alteraciones en evocar la información por

falta de estrategias adecuadas. A este tópico clásico hay que añadirle evidencia reciente de estudios de neuroimagen en los que se observa una clara activación prefrontal durante la evocación de episodios (Lepage et al., 2000). Tanto la afectación prefrontal como la disfunción del córtex temporal medial podrían ser responsables del defecto de memoria declarativa. (7.32,33)

Algunos autores sugieren como causante del déficit de la memoria la desconexión entre el córtex prefrontal y diversas regiones que desempeñan un papel básico en el aprendizaje y memoria tales como el hipocampo, el tálamo y el cerebelo (Weiss y Heckers, 2001). Un trastorno de memoria no-declarativa ligado directamente a las disfunciones prefrontales es el de memoria de trabajo. En las baterías neuropsicológicas clásicas, la memoria de trabajo se evalúa mediante los dígitos inversos, más concretamente la diferencia entre dígitos directos o dígitos inversos. También supone memoria de trabajo la realización de subtests de la escala de Wechsler que supongan manipulación mental de la información o cálculo mental, tal como el subtest de Aritmética. Aunque tal como hemos mencionado anteriormente existen menos evidencias sobre la alteración de la memoria procedimental. (7.8,33,36)

La batería de pruebas neuropsicológicas (CNS vital signs) que se utilizará en este estudio evalúa la memoria mediante dos tests: el test de memoria verbal y el test de memoria visual, que estiman la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar la información verbal por más de unos pocos minutos y de recordar palabras y figuras geométricas. La memoria verbal y visual son los canales del hemisferio izquierdo y derecho de la memoria respectivamente. La batería de pruebas CNS vital signs cuantifica las respuestas correctas en estos tests. Estos tests de memoria se presentan al principio y al final para así hacer una estimación de la memoria inmediata y a corto plazo. Los dos tests de memoria correlacionan altamente con los exámenes neuropsicológicos tradicionales. (38)

1.7.4- Disfunciones ejecutivas y otros trastornos frontales.

La propia clínica de la esquizofrenia, en especial los síntomas negativos, sugiere una disfunción del lóbulo frontal. La hipótesis de la hipofrontalidad en la esquizofrenia procede de las observaciones clínicas, de los hallazgos neuropsicológicos y de los primeros estudios de neuroimagen realizados con flujo sanguíneo cerebral. De hecho, los datos iniciales de hipofrontalidad no han sido posteriormente confirmados, e incluso se ha hablado de hiperfrontalidad en episodios agudos. Los estudios neuropsicológicos en pacientes con esquizofrenia han evidenciado problemas en la solución de tests clásicamente alterados en sujetos con lesiones frontales y las alteraciones en estas pruebas parecen ser independientes de la cronicidad y del tratamiento. Los datos neuropsicológicos de déficit frontales son además consistentes con el hallazgo de trastornos en los movimientos oculares y con los hallazgos de neuroimagen estructural: dilatación del surco principal, disminución del volumen del lóbulo frontal y disminución del grosor cortical. También son consistentes con los recientes datos sobre espectroscopía por resonancia magnética en los que se observa una disminución de la concentración de N-acetil aspartato (NAA), que parece ser un marcador neuronal. No obstante, los datos de neuroimagen funcional no son tan evidentes. En concreto, los estudios en situación de reposo no han podido hallar una hipofrontalidad en pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, esta hipofrontalidad sí parece un hecho consistentemente observado en los estudios de activación (Weinberger y Berman, 1996).

El término función ejecutiva se refiere a un conjunto de procesos cognitivos que deben coordinarse para conseguir éxito en la ejecución de tareas complejas. Implica esencialmente planificación, generación de estrategias, monitorización de la ejecución, repaso y valoración de las estrategias elegidas, capacidad de cambio y cese de una determinada conducta. El término funciones ejecutivas se ha usado de forma abusiva a veces como sinónimo de funciones frontales, pero esto es un error ya que hace referencia únicamente a algunas de las funciones de ciertas regiones del córtex prefrontal dorsomedial, y en todo caso, requiere parte de las funciones del córtex orbital medial. Cabe pues considerar que no todas las funciones prefrontales son ejecutivas. Por ejemplo, la memoria de trabajo, o la fluencia verbal (capacidad de generar palabras bajo consigna fonética o semántica) son funciones prefrontales dorsolaterales pero no son ejecutivas. (7)

En realidad, para valorar el déficit de función ejecutiva en un paciente esquizofrénico, al igual que ocurre con los pacientes con lobectomías frontales, haría falta convivir con él varios días para apreciar este tipo de trastorno ya que, tal como observaba Lhermitte (1986), si bien el déficit frontal se puede evidenciar en el quehacer diario, en ocasiones resulta difícilmente objetivable mediante exploraciones neuropsicológicas, aunque se utilicen pruebas específicas a tal efecto. Sin embargo, y teniendo en cuenta las limitaciones típicas de la exploración neuropsicológica que comporta la alteración del córtex prefrontal, cabe mencionar que existen diversos test putativamente prefrontales, que en parte valoran la función ejecutiva y que son sensibles a los déficits cognitivos de los pacientes esquizofrénicos. Entre los más usados mencionaremos el clásico test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) y el test de la torre de Londres.

Los estudios con neuroimagen funcional han demostrado que los pacientes esquizofrénicos muestran una activación cerebral similar a la de los controles cuando realizan pruebas de inteligencia tales como el test de las matrices progresivas de Raven (que supone la activación del córtex asociativo posterior), sin embargo, muestran patrones de hipoactivación prefrontal cuando están realizando el test de Wisconsin.

Cuando a las baterías clásicas que implica diversas modalidades de la función ejecutiva clásicas (Wisconsin, Torre de Londres) se les añaden tareas que suponen funciones de memoria de trabajo, el 94% de los pacientes esquizofrénicos muestran algún tipo de disfunción prefrontal (Morice y Delahunty, 1996). Algunos tests neuropsicológicos denominados frontales se pueden alterar como consecuencia de las disfunciones de los ganglios basales que lógicamente alteran el normal funcionamiento de los circuitos fronto-estriales. Por ejemplo, los pacientes esquizofrénicos que presentan discinesias tardías tienen mayor afectación de funciones cognitivas frontales que los que no las presentan (Waddington et al., 1995). Por otro lado, la presencia de signos blandos sugiere una disfunción frontoestriatal. Los pacientes que presentan estos signos blandos tienen peor rendimiento en tareas que suponen velocidad o coordinación motora.

1.7.5.- Atención.

En la esquizofrenia, se destaca el trastorno atencional incluso como una característica intrínseca que ha llevado a algunos autores a hipotetizar la implicación de la disfunción atencional como un factor etiopatogénico de la enfermedad (Posner y Petersen, 1990; Cornblatt et al., 1992). En este sentido, Cornblatt y Keilp (1994) plantearon que un déficit atencional crónico

podría ocasionar un déficit en el procesamiento de la información del entorno, de manera que el esfuerzo continuado de iniciar o mantener las relaciones interpersonales originarían un elevado grado de estrés que exacerbaría la sintomatología esquizofrénica. (8. 24)

Según Mesulam (1990) la atención está integrada por componentes perceptivos, motores y límbicos. Ello supone que el sustrato neuroanatómico y neurofuncional implica estructuras como el sistema reticular activador, núcleos talámicos, sistema límbico, ganglios basales, córtex parietal posterior y córtex prefrontal. Posner y Petersen (1990) proponen la existencia de una extensa red de conexiones corticales y subcorticales cuya interacción podría explicar diferentes componentes de la atención. Los hemisferios cerebrales parecen tener una diferente especialización en la regulación atencional, destacando el papel del hemisferio derecho (Stefanatos y Wassertein, 2001). En esta línea, se ha descrito la base reguladora de la atención como subyacente al sistema frontoestriatal del hemisferio derecho, sobre todo a través de las vías noradrenérgicas y, en menor medida, las serotoninérgicas. El hemisferio izquierdo, a su vez, actúa mediante vías dopaminérgicas y, minoritariamente, colinérgicas. De este modo, a través de las vías noradrenérgicas, el hemisferio derecho tiene mayor capacidad que el izquierdo para regular la atención selectiva (Cooley y Morris, 1990).

En neuropsicología clínica y experimental, se han desarrollado varios test, pruebas, o paradigmas neuropsicológicos para evaluar diferentes aspectos clínicos de la atención (Cabeza y Nyberg, 2000). Por ejemplo, la propiedad inhibitoria atencional que nos permite el control de respuestas automáticas o naturales para llevar a cabo otras tareas menos espontáneas ha sido clásicamente evaluada mediante pruebas tipo test de Stroop. El test de Stroop es una herramienta neuropsicológica ampliamente utilizada en la detección de problemas neurológicos cerebrales que comprometen la atención y por lo tanto es de amplio uso en el ámbito neurológico, neuroquirúrgico y neuropsiquiátrico (McLeod, 1991). En la práctica clínica neuropsicológica, habitualmente se utiliza el test de Stroop en la versión de papel y lápiz, de Golden (1978). En el ámbito de la investigación neuropsicológica se han introducido múltiples variantes, denominadas genéricamente paradigmas Stroop. La principal variante ha sido la introducción de versiones computarizadas. La batería de pruebas neuropsicológicas CNS Vital Signs que se utilizará en este estudio incluye una de estas versiones del test de Stroop.(38)

Stroop (1935) había hipotetizado que, el hecho de que la denominación de colores siempre fuera más lenta que la lectura de palabras en los adultos que sabían leer, era debido a que los colores estaban asociados a una variedad de respuestas conductuales mientras que las palabras sólo estaban asociadas a la lectura. El "efecto de interferencia Stroop" se describe como el fenómeno de disminución en la velocidad de identificación de colores; fenómeno que se produce cuando el sujeto debe nombrar el color de la tinta con que están escritos los nombres de unos colores cuyo significado nunca coincide con el color con el que están escritos (p. ej. el sujeto debe decir "rojo" ante la palabra "verde" escrita en tinta de color rojo). Algunos estudios neuropsicológicos han demostrado que el efecto Stroop se produce como consecuencia de interferir el proceso verbal.

Los estímulos del test de Stroop afectan, en un nivel básico, a la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información; que corresponde a procesos de atención reguladora y deliberada. Esta herramienta sería considera

como útil evaluadora de los aspectos ejecutivos de control atencional, ya que requiere un mayor esfuerzo atencional que la mera atención a uno u otro atributo de los estímulos (Banich et al., 2000). Las evaluaciones llevadas a cabo mediante técnicas de imagen funcional (PET, RMf) han puesto de manifiesto la importancia del cíngulo anterior y de regiones relacionadas en la ejecución de la prueba de Stroop (Pardo et al., 1990,1991; Bench et al., 1993; Vendrell et al., 1995; Peterson et al., 1999; Pujol et al., 2001), hay autores que incluso se refieren al cíngulo anterior como un subsistema atencional medio (Pardo 1991). El cíngulo anterior estaría relacionado funcionalmente con diversas regiones cerebrales; estas redes neuronales darían lugar a múltiples subsistemas atencionales que contribuirían diferentemente en la ejecución de pruebas como el test de Stroop. La orientación topográfica de estos subsistemas resultaría en un modelo donde las funciones sensoriales, de *working memory* y de vigilancia estarían ubicadas en la zona más rostral del cíngulo anterior. Localizadas de forma progresivamente más caudal, estarían la selección de respuesta, la planificación motora y la respuesta motora. El cíngulo anterior sería una región de control e integración de la actividad de estos subsistemas (Peterson et al., 1999).

El uso psicométrico del test de Stroop en pacientes con esquizofrenia ha mostrado que los pacientes presentan un incremento en el tiempo de respuesta en la condición de estímulos congruentes pero no en la de estímulos incongruentes, junto a un incremento del número de errores en la situación de interferencia (Barch et al., 1999; Boucart et al., 1999; para una revisión véase Grapperon y Delage, 1999). El estudio de diferentes versiones del test de Stroop que han usado estímulos neutros distintos (palabras que no son nombres de color; figuras en color; nombres de colores distintos a los usados en las situaciones congruente e incongruente) (Barch et al., 1999), o la presencia de distractores (Boucart et al., 1999) han llegado a la conclusión que la disfunción de los pacientes con esquizofrenia en el test de Stroop es un fallo en atender hacia la adecuada dimensión del estímulo (el color), de modo que los pacientes esquizofrénicos priorizarían aspectos no importantes (como la longitud de la palabra) de los estímulos que se les presentan (Carter et al., 1992; Barch et al., 1999; Boucart et al., 1999). El incremento de la interferencia del test de Stroop en la esquizofrenia discrepa de un estudio a otro y parece depender de la versión Stroop utilizada (Boucart et al., 1999; Grapperon y Delage, 1999). Los estudios de neuroimagen durante el test de Stroop en estos pacientes ha estado dirigido principalmente a evaluar la activación del cíngulo anterior como componente importante del sistema de atención anterior. Los resultados han mostrado una menor activación del cíngulo anterior de los sujetos con esquizofrenia respecto a los sujetos control (Carter et al., 1997; Yücel et al., 2002).

La atención selectiva ha sido evaluada mediante estudios que tienen en común la presentación de una larga serie de estímulos como el Continuous Performance Test (CPT), que una versión del mismo está incluida en la batería de pruebas utilizada en este estudio (5)

El Continuous Performance Test (CPT) no es una única medida, sino una familia de medidas que comparten unas características:

- presentación rápida de una larga serie de estímulos
- requerimiento por parte del sujeto de responder cuando una presentación, o una secuencia de presentación, determinada ocurra en la serie
- baja probabilidad (generalmente sobre el 20 %) de que la presentación aparezca.

Los estímulos se presentan normalmente de manera visual, aunque existen versiones auditivas del CPT (Cohen et al, 1998). La presentación rítmica constante que no está bajo control del sujeto parece ser una característica crítica en las tareas CPT usadas habitualmente (Cornblatt y Keilp, 1994) En la versión original, el CPT consistía en series de letras que se presentaban durante 10 minutos. Esta versión estaba compuesta por dos tareas de diferente dificultad. En la primera de ellas, el sujeto debía responder cuando aparecía la letra X; en la segunda, de mayor dificultad, debía responder ante la X sólo si aparecía precedida por la letra A. Estas dos tareas se denominaron X CPT y AX CPT respectivamente. (Cornblatt y Kelip, 1994)

Al aplicar el CPT a estudios con pacientes esquizofrénicos, diversos investigadores hallaron un déficit en la tarea, en comparación tanto a otros grupos de pacientes como a su propio funcionamiento en otras medidas como el *Digit Symbol Substitution Test*. Esta disfunción fue descrita ya entonces como específica de la esquizofrenia más que como disfunción propia de psicopatología general y específicamente referida a la atención más que a un déficit global de funcionamiento (Orzack y Kornetsky, 1966, 1971; Orzack et al, 1967).

Los primeros índices psicométricos usados para evaluar la realización de una prueba CPT fueron las respuestas correctas ante los estímulos diana (también expresadas mediante los complementarios errores de omisión) y las respuestas incorrectas ante estímulos no diana o errores de omisión (también llamados falsas alarmas). La combinación de respuestas correctas con la de falsas alarmas dio lugar a los índices d' y beta (β). La d' es una medida de la habilidad del sujeto para discriminar una señal del resto de estímulos ("ruido de fondo"). Beta, es un índice de la tendencia del sujeto a sobrerresponder o infraresponder y se considera una medida del estado de disposición y motivación (Swets, 1973). Generalmente los pacientes con esquizofrenia y las poblaciones de alto riesgo para esquizofrenia se han caracterizado por una d' menor que los controles. Históricamente el CPT se consideraba una tarea de vigilancia pero en investigación sobre esquizofrenia se ha utilizado como una herramienta psicométrica para evaluar disfunción en la atención sostenida. (5-7)

El paradigma que más ha destacado en investigación sobre esquizofrenia es la capacidad atencional medida mediante el Continuous Performance Test (CPT) (Franke et al., 1994; Katz et al., 1996; Cornblatt et al., 1998; Laurent et al., 1999; Liu et al., 2000; Cornblatt y Malhotra, 2001). Diversas investigaciones llevadas a cabo usando distintas versiones del CPT como medida de la atención en sujetos normales, esquizofrénicos y poblaciones de alto riesgo, han demostrado que el CPT es una herramienta psicométrica que consistentemente discrimina entre pacientes afectados y controles.

Del conjunto de estas investigaciones ha surgido la hipótesis de que la atención anómala medida con este test es un indicador de labilidad biológica para la esquizofrenia (Cornblatt et al., 1989, 1997, 1998; Cornblatt y Malhotra, 2001; Franke et al., 1994; Katz et al. 1996; Laurent et al., 1999; 2000 [a y b]; Liu et al., 2000). Las investigaciones con población de alto riesgo para la esquizofrenia sugieren que la atención anómala medida con una variante del CPT (el CPT-IP, descrito más adelante) es un indicador de susceptibilidad genética para la esquizofrenia (Chcn et al., 1998 ; Egan et al., 2000; Cornblatt et al., 2001), se mantiene estable durante el desarrollo (Nuechterlein, 1984; Cornblatt et al., 1989; Cornblatt y Malhotra, 2001), y no es remisible con los tratamientos antipsicóticos (Liu et al., 2000).

Los déficits en la ejecución de este test han sido descritos en pacientes crónicos (Cornblatt et al., 1989, 1997; Laurent et al., 2000[a]), pacientes adolescentes y adultos en las primeras fases de la enfermedad (Cornblatt et al., 1997,1998), en familiares no psicóticos de pacientes esquizofrénicos (Franke et al., 1996; Wei et al., 1998; Laurent et al., 1999,2000[a]; Saoud et al., 2000; Egan et al., 2000), así como en hijos de pacientes con esquizofrenia (Cornblatt et al. 1989,1992; Mirsky et al. 1995). Además los estudios que han comparado la ejecución en este test de pacientes esquizofrénicos con pacientes alcohólicos (Mussgay y Herwitg, 1990; Orzack y Kornetsky, 1966) o pacientes con trastornos afectivos (Walker et al., 1981; Cornblatt et al., 1989,1999; Feck et al., 2001), han demostrado que este déficit parece ser específico de la enfermedad. (5)

En resumen, estos estudios han sugerido que podría considerarse al CPT como una medida efectiva del déficit atencional común en los pacientes esquizofrénicos y los sujetos de alto riesgo para el trastorno. Las muestras que han definido las poblaciones de riesgo incluyen(7):

- hijos de alto riesgo de padres con esquizofrenia, evaluados antes del inicio;
- adultos no-afectados descendientes y hermanos de pacientes esquizofrénicos, con riesgo para tener genotipo clínicamente no expresado (o expresado de forma leve)
- Individuos sin historia familiar de esquizofrenia que muestran características de personalidad del espectro esquizofrénico en tests psicológicos como las Escalas de Propensión Psicótica de Chapman et al. (Cornblatt y Keilp, 1994; Chin y Mednick, 1996)

El déficit atencional evidenciado con el CPT no es simplemente un efecto secundario al estado esquizofrénico, no depende de la cronicidad ni de la gravedad de la enfermedad y tampoco de la duración de la hospitalización; además está presente tanto en los episodios psicóticos como en los estados de remisión (Orzack y Kornetsky, 1966, 1971). El trastorno atencional permanece estable a lo largo de las fluctuaciones del estado clínico (Nuechterlein et al., 1984). Sobre los efectos del tratamiento farmacológico, se ha descrito una ligera mejoría (compensación) de la atención, independientemente del deterioro clínico, pero sin elevarla a niveles normales (Harvey et al., 1990; Serper et al, 1991; Earle-Boyer et al., 1991; Cohen et al., 1997). Incluso se ha descrito una inalterabilidad del déficit atencional tras tratamiento con medicamentos antipsicóticos (Liu et al., 2000).

Las anomalías atencionales o, al menos, patrones particulares de anomalías atencionales parecen ser específicos de las psicosis y posiblemente de la esquizofrenia.(5) Los sujetos esquizofrénicos han demostrado una peor ejecución en el CPT que los pacientes alcohólicos (Orzack y Kornetsky, 1966; Mussgay y Hertwig, 1990) y que sujetos con trastorno esquizoafectivo o trastorno afectivo mayor (Walker, 1981). Los pacientes esquizofrénicos mostraron un déficit global en las tareas espaciales y verbales, caracterizándose por bajas tasas de aciertos y alto número de errores de omisión; mientras que los pacientes afectivos fueron deficitarios únicamente en tarea espacial e hicieron un número excesivo de falsas alarmas y errores de omisión.

Tanto la similitud de ejecución en CPT entre sujetos esquizofrénicos y sujetos con daño cerebral (Mirsky, 1969), como el relativo estado independiente de los déficits de CPT en pacientes esquizofrénicos, han sugerido la existencia de anomalías cerebrales subyacentes como

causantes de la disfunción atencional de los pacientes esquizofrénicos (Comblatt y Keilp, 1994). Varias investigaciones de imagen funcional cerebral usando el CPT como tarea de activación apoyan esta asunción, sugiriendo una anormal activación prefrontal como subyacente al déficit atencional. En comparación con sujetos normales, los esquizofrénicos mostraron un decremento de la actividad metabólica en el córtex prefrontal y una reducción de la normal lateralización en las regiones temporoparietales. En efecto, en los sujetos control se evidenció una mayor actividad del hemisferio derecho versus el izquierdo en esta región (Buschmann et al., 1990), encontraron también diferencias de lateralidad entre sujetos esquizofrénicos y sujetos control, sugiriendo que las anomalías del lóbulo frontal podían ser una función de la dificultad de la tarea y que los trastornos en lateralidad observados podían estar implicados en la peor ejecución en el CPT. (8,26)

Los datos provenientes de hallazgos empíricos (Kornetsky y Orzack, 1964; Rappaport et al., 1980; Klomann et al., 1984; Pantelis et al., 1992) y de las redes de simulación neuronal (Servan-Screiber et al., 1990; Cohen y Servan Screiber, 1993) han sugerido que la transmisión dopaminérgica, localizada principalmente en los ganglios basales, es crucial en la función atencional. Se ha relacionado un mayor metabolismo en los ganglios basales como predictor de respuesta a los neurolépticos, sugiriendo que la red neuronal atencional podría estar implicada en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos (Cohen et al., 1998)

Algunos estudios han intentado relacionar la atención con la sintomatología dominante en la esquizofrenia, positiva o negativa. Aunque no es totalmente consistente, estos estudios han hallado relación únicamente entre disfunción atencional y síntomas negativos (Nuechterlein et al., 1986; Kendler et al., 1990; Nestor et al., 1990). Estudiando hijos adultos afectados de padres esquizofrénicos Comblatt et al. (1992[a]) han relacionado específicamente los problemas atencionales en la niñez con déficits sociales en la edad adulta.

1.8- Batería de Pruebas Neurocognitivas SNC Vital Signs (38)

Este estudio utiliza la batería de pruebas neurocognitivas computarizadas CNS Vital Signs para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con esquizofrenia. La batería de pruebas neurocognitivas computarizadas CNS Vital Signs es procedimiento de consultorio que genera datos útiles que pueden guiar las decisiones del clínico respecto del tratamiento o la necesidad de mayores procedimientos diagnósticos. Pueden ser útiles para evaluar el estado funcional cerebral y varios procesos mentales como: el tiempo de reacción, atención y memoria así como el razonamiento complejo y la solución de problemas. Estas pruebas no son diagnósticas pero arrojan datos a la evaluación diagnóstica por su habilidad para distinguir déficits cognitivos leves. Evalúan y describen los patrones cognitivos de un individuo, sus fortalezas y debilidades y las compara con muestras de individuos normales y pareados por edades.

La batería de pruebas neurocognitivas CNS Vital Signs fue diseñada para proveer beneficios clínicos útiles mediante: 1) pruebas estandarizadas, objetivas, válidas y confiables. 2) Tiempo preciso en milisegundos que provee la medida de cambios cognitivos en minutos como los asociados con los efectos de las drogas y el deterioro cognitivo. 3) Resultados automáticos e integración de los mismos en dominios normativos clínicos. 4) Presentación aleatoria de estímulos lo que permite la administración seriada y longitudinal.

Estas pruebas se han utilizado para medir, monitorizar y manejar el estado cognitivo de diversas entidades como:

- Trastorno bipolar
- Epilepsia
- Esquizofrenia
- Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
- Traumatismo Cráneo Encefálico.
- Síntomas neurológicos transitorios
- Efectos de medicamentos
- Alcohol/uso de sustancias
- Enfermedad de alzheimer
- Otras demencias
- Depresión
- Contusión cerebral, etc.

La batería de pruebas CNS Vital Signs mide la velocidad y precisión de 5 funciones mentales clínicamente relevantes que son los indicadores de la salud e integridad de las funciones mentales superiores. El principal objetivo es medir un perfil estándar del paciente (o “signo vital”) de las habilidades cognitivas y diferencias de estos efectos producidos por la edad.

Los dominios clínicos o “signos vitales neurocognitivos” a evaluar son:

+Memoria: Problemas con el almacenamiento, manipulación y recuperación de información. Habilidad para recordar palabras y figuras geométricas.

+Velocidad psicomotora: Problemas con el procesamiento de la información, percepción, atender y responder a la información recibida, velocidad motora, coordinación motora fina y habilidad visuoespacial.

+Tiempo de reacción: Problemas al reaccionar a los estímulos. Velocidad de reaccionar a órdenes complejas (medidas en milisegundos).

+Atención compleja: Problemas para poner atención a múltiples estímulos al mismo tiempo. Habilidad para mantener el enfoque, rastrear información en periodos largos y cortos de tiempo, ejecutar tareas mentales rápidamente y de manera precisa.

+Flexibilidad cognitiva: Problemas con el cambio de atención entre dos estímulos. Habilidad para adaptarse rápidamente al cambio de direcciones y/o manipular la información.

Las evaluaciones que se incluyen en esta batería de pruebas son:

- *Test de memoria verbal*: se pide a los sujetos que recuerden 15 palabras y las reconozcan en un campo con 15 distractores. El test se repite al final de la prueba. Los resultados correctos se refieren al número de palabras blanco reconocidas. Los puntajes bajos indican alteraciones en la memoria verbal.

- *Test de memoria visual*: se pide a los sujetos que recuerden 15 figuras geométricas y las reconozcan en un campo de 15 distractores. Los puntajes bajos indican alteraciones en la memoria visual.

- *Test de tecleo digital*: es un test de velocidad motora y control motor fino. Se piden tres rondas de tecleo con cada mano. Bajos puntajes indican enlentecimiento motor.

- *Codificación de símbolos digitales*: es un test de velocidad psicomotora y coordinación visomotora. Los errores pueden ser debidos a respuestas impulsivas, confusión o percepción alterada. Esta prueba es muy sensible a la edad y las habilidades de tecleo.

- *Test de Stroop*: es un test de velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva e inhibición/desinhibición. Los tiempos de reacción prolongados indican enlentecimiento cognitivo. Las dificultades de lectura pueden hacerse evidentes en este test.

- *Test de cambio de atención*: es un test del control ejecutivo los sujetos deben ajustar sus respuestas a reglas aleatoriamente cambiantes. Los mejores puntajes se obtienen al tener más respuestas correctas, pocos errores y un tiempo de reacción corto. Los sujetos normales pudieran ser lentos pero precisos o rápidos pero no tan precisos.

- *Continuous Performance Test*: es un test de tiempo de reacción y atención sostenida. Una respuesta prolongada puede sugerir enlentecimiento o daño cognitivo. Más de 2 errores es clínicamente significativo, más de 4 indica disfunción atencional.

Los resultados de las pruebas generan un reporte con 5 diferentes dominios:

- 1) Puntaje del sujeto que es simplemente el número de respuestas correctas e incorrectas y el tiempo de reacción.
- 2) Puntajes standard que presentan de una forma diferente los puntajes relacionados con otras personas normales de la misma edad.
- 3) Puntajes en percentilas: representa como califica el sujeto en relación con otras personas de su misma edad.
- 4) El índice neurocognitivo que representa un promedio de los 5 dominios.
- 5) Grado de severidad según la edad, calculado de una base de datos normal de edades de 7 a 90 años.

El tiempo de prueba es de aproximadamente 30 minutos. Los pacientes cuyos puntajes se encuentran por debajo del promedio pudieran tener algún grado de déficit cognitivo. Los resultados son generados por los algoritmos de puntaje de las pruebas y representan una síntesis de la información de las 7 pruebas. Los dominios del CNS Vital Signs no son solo intuitivos y empíricos representan información organizada en un formato usado por los clínicos por más de 50 años. La base de datos de la población normal fue establecida con una amplia muestra. Los individuos normales se definieron como: individuos sanos, sin ninguna condición médica activa y sin historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos. Individuos normales pudieran tener dosis estables de medicamentos para entidades bien controladas, como hipertensión o artritis pero sin ninguna medicación psicotrópica. La base de datos de los controles procede de 152 individuos divididos en 10 grupos de edad. La información que genera la batería de pruebas CNS vital signs es confiable, válida y precisa pero requiere interpretación por el clínico.

1.9- Esquizofrenia y consumo de tabaco.

*Fumo mucho. Demasiado.
Fumo para frotar el tiempo y a veces oigo la radio,
y oigo pasar la vida como quien pone la radio.
Fumo mucho. En el cenicero hay
ideas y poemas y voces
de amigos que no tengo. Y tengo
la boca llena de sangre,
y sangre que sale de las grietas de mi cráneo
y toda mi alma sabe a sangre,
sangre fresca no sé si de cerdo o de hombre que soy,
en toda mi alma acuchillada por mujeres y niños
que se mueven ingenuos, torpes, en
esta vida que ya sé.
(Leopoldo María Panero, poeta esquizofrénico)*

1.9.1 Nicotina.

En la combustión del tabaco existen más de 4.000 componentes. Los más importantes son el alquitrán, el monóxido de carbono y la nicotina. La nicotina es un alcaloide presente en la planta del tabaco (*Nicotiniana tabacum*). La dosis tóxica en humanos está entre 10 y 20 mg, y una dosis es letal en el rango entre 0,5 y 1 mg por kg de peso. Las concentraciones de nicotina en sangre aumentan rápidamente mientras se está fumando, y alcanzan un máximo cuando se acaba el cigarrillo (es decir, pasados unos 10-15 min). La vida media de distribución de la nicotina en el cerebro es de unos 8 min, y su vida media de eliminación está en torno a las 2 h, lo que determina el tiempo de acción de esta sustancia en el SNC. (12)

La captación de nicotina por parte del cerebro es rápida e intensa, de acuerdo con el máximo alcanzado en las concentraciones arteriales. De este modo, las concentraciones en sangre decrecen 20 o 30 min después de la administración de la droga, debido a la captación periférica de los tejidos. Por este motivo, la concentración de nicotina en el cerebro no se corresponde con la concentración venosa ni en el tiempo ni en la magnitud. La nicotina presenta unas características farmacodinámicas muy peculiares. Dada la relación dosis-respuesta de esta sustancia, los fumadores habituales necesitan fumar al menos 15 cigarrillos al día, o consumir de 20 a 40 mg de nicotina diarios, para lograr los efectos reforzadores deseados. (10, 12)

A nivel fisiológico se comporta como una droga simpaticomimética, de modo que la inhalación de un cigarrillo aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tensión de determinados grupos musculares, y altera la biodisponibilidad de diferentes neuroreguladores: aumenta la liberación de acetilcolina (modula la memoria y el rendimiento); de norepinefrina (focalización de la atención); b-endorfina (disminución de ansiedad y antinocicepción y acción reforzante indirecta); de serotonina (disminución del apetito); de adrenocorticotropina (aumento de corticoides); y de dopamina (efecto reforzante directo)10, 12, 13. Todos estos efectos se ven

potenciados por el aumento del flujo cerebral y la disminución del periférico que se producen tras fumar un cigarrillo.

Los efectos neurobiológicos más importantes para el desarrollo de la dependencia de la nicotina se relacionan con la ocupación de los receptores nicotínicos colinérgicos en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, cuya estimulación mediaría el placer experimentado por los fumadores y otras acciones reforzantes como la elevación del estado de ánimo, potenciación de la cognición y disminución del apetito. (10)

Una dosis farmacológicamente activa de nicotina estimula los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh). Pero a este efecto estimulante le sigue un período de insensibilidad del receptor, el cual no se puede volver a estimular durante un breve período. Dado que la nicotina no se degrada enzimáticamente en el espacio sináptico, los receptores pueden volver a estimular tras su desensibilización, repitiéndose el proceso hasta que la nicotina se elimina aproximadamente al cabo de las 2 h. Con la retirada del tabaco se produce una disminución drástica de la concentración de dopamina en el núcleo accumbens. Esta reducción provoca cada uno de los síntomas que constituyen el síndrome de abstinencia al tabaco, como por ejemplo, ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades para la concentración. (10, 12, 15)

La nicotina también produce serios cambios en la actividad neuronal de otras regiones del cerebro. Se ha demostrado, por ejemplo, que la cronicidad de altas concentraciones de nicotina provoca cambios en la expresión genética de varios factores neurotróficos en la región hipocámpal CA1. (20)

La nicotina parece actuar sobre distintas subunidades del receptor nACh. En la vía mesolímbica del refuerzo estimula las neuronas dopaminérgicas del ATV liberando, como efecto inmediato, dopamina en el núcleo accumbens. De esta manera, los agonistas nicotínicos en el ATV tienen efectos reforzadores. Numerosas investigaciones han demostrado esta función nicotínica en la vía del refuerzo. Un antagonista nicotínico en el ATV, pero no en el núcleo accumbens, hace que una inyección intravenosa de nicotina pierda la capacidad de estimular la liberación de DA en el núcleo accumbens. (20)

Además de la actividad que induce en el núcleo accumbens, la nicotina también ejerce efectos específicos a largo plazo en otros sistemas dopaminérgicos. En el estriado, por ejemplo, promueve la entrada de calcio al interior celular y activa varios de los subtipos del receptor nACh. Esta movilización del calcio afecta a la capacidad de respuesta celular y podría ser un efecto a largo plazo de la nicotina en las vías dopaminérgicas que median la respuesta psicomotora del fumador. Si bien una dosis aguda de nicotina incrementa la actividad dopaminérgica en el estriado, su condición crónica no está del todo clara. Aunque numerosos datos apuntan a este efecto, aún no se ha demostrado que la nicotina ejerza una evidente actividad antiparkinsoniana al incrementar las concentraciones de dopamina en las terminales nerviosas del caudado y putamen, y/o su razón de descarga. (19)

La activación cortical que ejerce la nicotina se ha investigado en relación con su posible efecto facilitador del procesamiento de la información. Así, por ejemplo, se ha observado un incremento en el flujo sanguíneo de la arteria cerebral media cuando una persona está fumando. Se ha demostrado que la nicotina promueve la liberación de acetilcolina en las vías colinérgicas

ascendentes que se dirigen hacia la corteza. Esta actividad colinérgica produce una desincronización cortical esencialmente igual a la hallada cuando las personas están procesando eficientemente información. Los posibles efectos beneficiosos de la nicotina en el almacenamiento de información se han atribuido a la producción y mantenimiento del estado de arousal cortical inducido por esta sustancia, especialmente mediante la activación de la vía colinérgica que va desde el núcleo basal de Meynert al neocórtex. (20,19)

La activación de las distintas subunidades del receptor nACh en el tálamo, la corteza cerebral, el estriado y el cerebelo parece mediar los mecanismos atencionales, de memoria y de integración sensorial asociados al tabaquismo. En cambio, se piensa que las subunidades nACh de las capas piramidales III y IV de la corteza frontal, y las del tálamo, el ATV, el hipocampo y la amígdala pueden modular los cambios en la experiencia emocional de los fumadores. La influencia de la nicotina sobre la integración emocional y cognitiva depende de la distribución neuroanatómica de los receptores nACh y de la modulación de diversos neurotransmisores por parte de tales receptores.

1.9.2- Consumo de tabaco en los pacientes con Esquizofrenia (24,25,26)

Una de las observaciones clínicas más evidentes respecto a la esquizofrenia es que los pacientes continuamente están demandando y consumiendo tabaco. De hecho, diversos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia del tabaquismo entre pacientes esquizofrénicos es de aproximadamente el 90 %, frente al 25-30 % de la población general y el 45-70 % de pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Además se ha comprobado que los fumadores esquizofrénicos consumen dosis más altas de nicotina mediante inhalaciones más profundas de los cigarrillos.

Obviamente, parte de la alta prevalencia del tabaquismo entre esquizofrénicos se debe a los mismos mecanismos que originan dependencia en la población general y en otros pacientes psiquiátricos. A largo plazo, se produce en los fumadores una regulación a la baja de los receptores de dopamina y al alza de los receptores nicotínicos colinérgicos, lo que se relaciona con su capacidad para producir dependencia y abstinencia. Asimismo han de destacarse los efectos comprobados de aumento de rendimiento cognitivo con la administración subcutánea de nicotina, tanto en fumadores (mayor rapidez en pruebas de razonamiento lógico, tiempos de reacción más rápidos, mayor sensibilidad en la prueba de procesamiento rápido de la información visual y más respuestas correctas en pruebas de reconocimiento de palabras) como en no fumadores (tiempos de reacción más rápidos en pruebas de procesamiento rápido de información visual y en recuerdo de dígitos, aunque con más errores en esta última). Aparte de estos efectos que los pacientes esquizofrénicos comparten con otras poblaciones, y de las explicaciones que los propios pacientes aducen para su hábito (reducción de ansiedad, aburrimiento y forma de contacto social), diversos estudios defienden una posible interrelación fisiopatológica entre los síntomas de la enfermedad y los efectos de la nicotina, lo que justificaría tan alta prevalencia.

En primer lugar, en la esquizofrenia los niveles basales de dopamina en regiones mesolímbicas se encuentran aumentados, incrementando considerablemente el efecto reforzador del consumo de nicotina, lo que podría explicar la existencia de mayores conductas de búsqueda de tabaco y dependencia entre pacientes esquizofrénicos.

En segundo lugar, diversos estudios apuntan hacia una posible relación etiopatogénica entre receptores activados por la nicotina y la esquizofrenia. Concretamente, se ha estudiado la transmisión familiar de una alteración del gen del receptor α -nicotínico de baja sensibilidad, que en pacientes esquizofrénicos se ha relacionado con alteraciones en el umbral sensorial auditivo, anomalías del crecimiento y desarrollo celular, dificultades del aprendizaje y síntomas psicóticos positivos; según esta hipótesis la ingestión de grandes cantidades de nicotina permitiría alcanzar concentraciones suficientes para activar el receptor alterado.

Asimismo se han encontrado alteraciones en la distribución en el tálamo de receptores nicotínicos de alta densidad y de receptores BTX, implicados en la neurofisiopatología de diversos trastornos que cursan con alteraciones de la percepción y los movimientos, como la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. De hecho, se está investigando la utilización de agonistas nicotínicos en la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, el síndrome de hiperactividad con déficit de atención y la esquizofrenia. Por otra parte, el incremento de la transmisión glutamatérgica a nivel cortical producido por la nicotina, fundamentalmente en la corteza frontal y en el hipocampo, podría compensar tanto la hipofrontalidad asociada a la esquizofrenia como las alteraciones del umbral sensorial auditivo, lo que sustentaría la interrelación entre los efectos del consumo de nicotina y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En tercer lugar, se han descrito correlaciones entre la esquizofrenia y diferentes factores asociados al consumo de tabaco. Así, por ejemplo, investigaciones sobre la heredabilidad del tabaquismo han descrito correlaciones entre éste y psicoticismo, impulsividad, dificultades de socialización y otros factores asociados a la esquizofrenia. Datos recientes sugieren que existe una relación entre la expresión genética alterada de algunas subunidades del receptor nACh y la patogénesis de varios trastornos psicóticos. Además, existe una alta probabilidad de que estos factores genéticos también impliquen a los sistemas cerebrales dopaminérgico y opiáceo. También se ha llegado a sugerir el uso del consumo de tabaco como un marcador de riesgo de esquizofrenia en familias con predisposición genética a la enfermedad. En estudios descriptivos sobre pacientes esquizofrénicos, se han encontrado correlaciones entre fumadores y puntuaciones superiores en síntomas positivos, menores en síntomas negativos y mayores dosis de medicación neuroléptica. Por otro lado, se han encontrado correlaciones entre el consumo de diferentes tóxicos por pacientes esquizofrénicos, incluyendo la nicotina, y determinados rasgos de personalidad, como puntuaciones altas en la dimensión de temperamento de Cloninger de búsqueda de novedades medida con el Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ).

En cuarto lugar, se ha sugerido que determinadas alteraciones asociadas a la esquizofrenia, podrían ser parcialmente compensadas por el consumo de tabaco, siendo éste una forma de automedicación por parte del paciente. Por un lado, la nicotina incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal, ambas deficitarias en la esquizofrenia, lo que podría compensar el déficit motivacional y cognitivo característico de estos pacientes. De hecho, la mejora del rendimiento cognitivo con el consumo de nicotina, también ha sido comprobada en pacientes esquizofrénicos. Por otro lado existen diversos estudios que sugieren una posible relación entre sintomatología afectiva y consumo de tabaco habiéndose llegado a proponer el abandono del tabaquismo como un factor de riesgo de recaídas depresivas en pacientes predispuestos, por lo que el consumo de tabaco podría ser una forma de compensar

la sintomatología depresiva frecuentemente asociada a la esquizofrenia. En cuanto a los síntomas psicóticos, se han publicado casos clínicos que sugieren una relación entre la suspensión brusca del consumo de tabaco y la reactivación de sintomatología psicótica. Sin embargo, otros estudios experimentales a doble ciego no encuentran relación alguna entre la exacerbación de síntomas psicóticos y el síndrome de abstinencia.

En quinto lugar, también se puede contemplar el consumo de tabaco como una forma de contrarrestar los efectos adversos de la medicación. De hecho, se ha comprobado que los pacientes esquizofrénicos incrementan el consumo de tabaco tras el inicio de tratamiento con haloperidol. Las interacciones entre el consumo de tabaco y la medicación se producen a dos niveles. Primero, la nicotina activa determinadas enzimas metabólicas, como el citocromo P450 1A2, alterando los niveles plasmáticos de antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, incluyendo los neurolépticos de acción prolongada, al respecto se ha considerado el consumo de grandes cantidades de nicotina como un predictor de falta de respuesta al haloperidol y se ha observado que a medida que los pacientes fuman menos requieren menores dosis de neurolépticos depot.

Segundo, la nicotina compensa algunos de los efectos adversos de los neurolépticos. Diversos estudios señalan el aparente efecto protector del tabaquismo en la enfermedad de Parkinson; en el caso de los neurolépticos el consumo de nicotina disminuye la incidencia de extrapiramidalismo y temblor parkinsoniano, y reduce las dosis de fármacos anticolinérgicos correctores, aunque por otro lado aumenta el riesgo de desarrollo de discinesias tardías. Asimismo se han utilizado con éxito parches de nicotina en el tratamiento de la acatisia inducida por neurolépticos. También se ha encontrado entre pacientes esquizofrénicos fumadores una reducción dosis-dependiente de las alteraciones cognitivas, fundamentalmente de rendimiento de memoria y tiempo de reacción complejo, inducidas por el haloperidol. Sin embargo, con el neuroléptico atípico clozapina se ha encontrado una mejor respuesta en fumadores que en no fumadores y una disminución del consumo de nicotina tras la administración del fármaco.

2.- JUSTIFICACIÓN

*Mi alma. Mi alma
es como tierra dura que pisotean sin verla
caballos y carrozas y pies. y seres
que no existen y de cuyos ojos
mana mi sangre hoy, ayer, mañana. Seres
sin cabeza cantarán sobre mi tumba
una canción incomprensible.
Y se repartirán los huesos de mi alma.
Mi alma.
Mi hermano muerto fuma un cigarrillo junto a mí.
(Leopoldo María Panero)*

La esquizofrenia es una enfermedad que está siendo ampliamente investigada desde el punto de vista neurobiológico. Las alteraciones cognitivas constituyen un hallazgo frecuentemente reportado en los estudios con esquizofrénicos crónicos, afectando hasta un 90% del total de pacientes. Por lo tanto, este grupo de pacientes generalmente tiene una pobre ejecución en los tests neuropsicológicos: en las evaluaciones neuropsicológicas de estudios previos se puede observar como en la mayor parte de las funciones cognitivas existieron diferencias significativas en el valor de las medias entre un grupo de esquizofrénicos y un grupo de controles sanos, lo cual denota la existencia de una disminución del rendimiento de las funciones cognitivas de los pacientes esquizofrénicos al compararlos con sujetos sanos. Las diferencias fueron encontradas para funciones como la orientación temporal, atención selectiva, memoria verbal a corto y a largo plazos, memoria visual a largo plazo, aprendizaje verbal, praxis constructiva, comprensión oral y escrita, flexibilidad mental, memoria operativa, conceptualización, solución de problemas, secuenciación, control de la inhibición y la programación motora. (18,20)

La adicción a la nicotina causada por el consumo de cigarrillos es la adicción más común en las personas con esquizofrenia. Estudios de investigación han demostrado que la relación entre el consumo de cigarrillos y la esquizofrenia es compleja. En algunos casos el fumar es una forma de automedicarse. Paradójicamente, el consumo de cigarrillos disminuye la efectividad de los medicamentos antipsicóticos. Algunos estudios indican que la nicotina puede mejorar algunos de los déficits teóricos cognitivos neurofisiológicos relacionados con la esquizofrenia. Se ha presumido que el fumar puede compensar el déficit fisiológico de los receptores nicotínicos, que pueden conducir teóricamente al déficit afectivo y cognoscitivo en estos pacientes y esto puede explicar el alto índice de fumadores en los esquizofrénicos. Estudios recientes han presentado evidencia que la administración de nicotina corrige o mejora de manera transitoria algunas anomalías psicofisiológicas de los esquizofrénicos. También se ha aportado evidencia de mejoría del funcionamiento en pruebas cognitivas en pacientes esquizofrénicos después de la administración de nicotina comparados con los que habían dejado de fumar (16)

A pesar de la importancia del déficit cognitivo, no existen en nuestro medio estudios clínicos que hayan detectado y cuantificado este déficit en los pacientes con esquizofrenia,

generalmente las observaciones clínicas son las que determinan si un paciente lo tiene o no. Por lo que en un primer momento este trabajo va encaminado a detectar y registrar las alteraciones cognitivas mediante una batería de pruebas neuropsicológicas en una muestra de pacientes esquizofrénicos ya que esto tendría implicaciones muy importantes en el apego al tratamiento, la psicoeducación, la conciencia de enfermedad, las relaciones interpersonales, el funcionamiento laboral, etc. Evaluar el rendimiento cognitivo en esta población nos permitirá compararlo según los años de la enfermedad y sentará las bases para futuras evaluaciones y así conocer la evolución del déficit en los pacientes.

Desde el punto de vista del tratamiento se ha sugerido que el manejo de los pacientes esquizofrénicos no fumadores puede ser diferente al tratamiento que reciben los pacientes esquizofrénicos fumadores en base a las diferencias cognitivas entre los dos grupos. Por tal motivo es importante disponer de estudios para detectar y medir la existencia de diferencias cognitivas entre ambos grupos de esquizofrénicos ya que esto cambiaría sustancialmente el tratamiento de los pacientes. Y, por otro lado, se ha demostrado que algunos efectos farmacológicos de la nicotina mejoran ciertas disfunciones psicofisiológicas y cognitivas presentes en pacientes esquizofrénicos lo que puede dar pie para futuras investigaciones en estos dos grupos de pacientes, ya que hasta la fecha y a pesar del déficit cognitivo en un parte importantísima del trastorno esquizofrénico, no se cuentan con tratamientos que mejoren significativamente estos síntomas. La adecuada valoración de los déficit cognitivos que se presentan en la esquizofrenia nos permitirá trazar planes de rehabilitación cognitiva que junto al correcto manejo de los aspectos psicosociales podrían dar lugar a una efectiva rehabilitación de estos enfermos.

3.- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las diferencias cognitivas presentes en una muestra de pacientes esquizofrénicos fumadores y no fumadores de la Clínica Psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña?

4.- OBJETIVOS:

4.1.- Objetivo General:

+Investigar las diferencias cognitivas (atención, memoria verbal, memoria visual-espacial, desempeño continuo y memoria compleja) presentes en una muestra de pacientes esquizofrénicos fumadores y no fumadores de la clínica psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña.

4.2.- Objetivos específicos:

+Describir las características clínicas y demográficas de la muestra de pacientes fumadores y no fumadores.

+ Comparar el déficit cognitivo de los pacientes según el tiempo de evolución de la enfermedad.

+ Establecer las bases para una futura evaluación neurocognitiva rutinaria de los pacientes con esquizofrenia que acuden a la clínica psiquiátrica "Dr. Everardo Neumann Peña".

4.3.- Hipótesis:

4.3.1.- Hipótesis Nula.

Entre los pacientes con esquizofrenia paranoide que son fumadores y no fumadores no existe una diferencia significativa en los dominios cognitivos de memoria compuesta, memoria verbal, memoria visual, flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotriz, tiempo de reacción, función ejecutiva y atención compleja.

4.3.2.- Hipótesis Alterna:

Entre los pacientes con esquizofrenia paranoide que son fumadores y no fumadores existe una diferencia significativa en los dominios cognitivos de memoria compuesta, memoria verbal, memoria visual, flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotriz, tiempo de reacción, función ejecutiva y atención compleja.

5.- METODOLOGÍA

5.1.- Tipo de estudio:

Observacional, comparativo, transversal, prolectivo.

5.2.- Muestra:

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que acudan a la clínica psiquiátrica Dr. Everado Neumann Peña en el periodo de junio a Diciembre del 2008.

5.3.- Obtención de la muestra:

Muestra por conveniencia: dada la alta prevalencia de tabaquismo en los pacientes con esquizofrenia, se incluirán a todos los pacientes no fumadores con diagnóstico de esquizofrenia que cumplan los criterios de inclusión y que den su consentimiento, que acudan a la clínica de esquizofrenia de la clínica Psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña en el periodo comprendido de julio a diciembre del 2008. Los pacientes no fumadores se parearan con pacientes fumadores con las mismas características demográficas y clínicas.

5.4.- Variables estudiadas:

Variables Demográficas:	
Edad	Procedencia
Sexo	Status laboral
Estado civil	Estrato socioeconómico
Escolaridad	

Variables Clínicas	
Consumo de tabaco	Memoria
Diagnóstico	Velocidad psicomotora
Años de evolución de la enfermedad	Tiempo de reacción
Años de tratamiento	Flexibilidad Cognitiva
Diferencia entre inicio de enfermedad e inicio de tratamiento	Atención Compleja
Función ejecutiva	Velocidad psicomotora
Tiempo de reacción	

5.5.- Criterios de Inclusión:

- + Pacientes masculinos.
- + Diagnosticados con cualquier tipo de esquizofrenia según los criterios del DSM IV-TR
- + No fumadores. (para los pares se considerará fumador >de 5 cigarrillos al día).
- + Sin presencia de otro diagnóstico en el Eje I y II.
- + Sin presencia de enfermedades médicas (Eje III).
- + Sin cambios en medicación antipsicótica en el último mes.
- + Que acepten participar en el estudio.
- + Que supieran y pudieran leer.
- + Estables respecto a sintomatología. (2 meses mínimo de no presentar cambios significativos en su enfermedad)

5.6.- Criterios de exclusión:

- + Pacientes femeninos.
- + Enfermedad médica comórbida.
- + Enfermedad psiquiátrica comórbida.
- + Cambios en antipsicótico en el último mes.
- + Pacientes con disquinesia tardía.
- + Episodio agudo.
- + Pacientes hospitalizados.

5.7.-Criterios de Eliminación:

- + Pacientes que no completen la batería de pruebas neurocognitivas CNS vital signs.
- + Pacientes que retiren consentimiento informado antes de la publicación del estudio.

5.8.- Obtención de los datos:

- + Se aplicará la batería de pruebas neurocognitivas computarizada CNS vital signs a cada paciente.
- + Se aplicará la batería CNS Vital signs en un consultorio aislado de distractores y acompañado solamente por el evaluador.
- + Horario matutino.

5.9.- Implicaciones Éticas:

Esta investigación por su naturaleza no pone en riesgo la vida y la función de los pacientes, además se apega a las normas de investigación en humanos de la Ley General de salud y a la investigación en humanos de las recomendaciones emanadas en la reunión de expertos en Helsinki y en sus enmiendas posteriores. Los registros obtenidos de los pacientes no incluirán el nombre para mantener la confidencialidad.

5.10.- Análisis estadístico:

Las frecuencias y los porcentajes serán utilizadas para el análisis descriptivo de las variables categóricas y las medias y la desviación estándar para las variables continuas. Se obtendrán los datos a través del paquete estadístico SPSS para Windows en su versión 16 (2007).

Se usaran pruebas no paramétricas para el análisis estadístico entre los grupos de pacientes fumadores y no fumadores, utilizando la prueba de Rank Wilcoxon.

6.-RESULTADOS

*Es como si no existo, como si el rezo
pidiera a los dioses la limosna de mi nombre
ante la tarde entera.
Nunca supe lo que el cielo era:
quizá la tarde, tal vez
amar más que ninguno
a mi madre, la ceniza.
¡Oh espía!
De mi aparta tu ojo. hice un voto
haz secreta mi muerte...
(Leopoldo María Panero, poeta esquizofrénico).*

6.1.- POBLACIÓN:

En el periodo comprendido de julio a diciembre del 2008, de todos los pacientes que acudieron a la consulta de esquizofrenia de la Clínica Psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña, solamente 26 de ellos fueron no fumadores, de los cuales 12 cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, el resto tenía otra comorbilidad psiquiátrica o su estado fue considerado no estable ya que presentaban cambios en su medicación antipsicótica o se encontraban en un episodio agudo. El grupo de fumadores, se obtuvo de pacientes con las mismas características clínicas (años de diagnóstico, años con tratamiento, años sin tratamiento, tratamiento antipsicótico) y demográficas (edad, sexo, raza, estatus económico, estado civil, procedencia rural o urbana, escolaridad) que acudieron en el mismo periodo de tiempo. Se estudiaron un total de 24 pacientes.

A ambos grupos se les realizó una entrevista en el consultorio de esquizofrenia, previa a la aplicación de la batería de pruebas neuropsicológicas SNC Vital Signs en donde se obtuvo su consentimiento informado. Posteriormente, la batería de pruebas fue aplicada en otro consultorio, el cual estaba libre de distractores y en donde se encontraba solo el paciente y el evaluador. Durante la aplicación de las pruebas el paciente contaba con la asesoría y supervisión del evaluador.

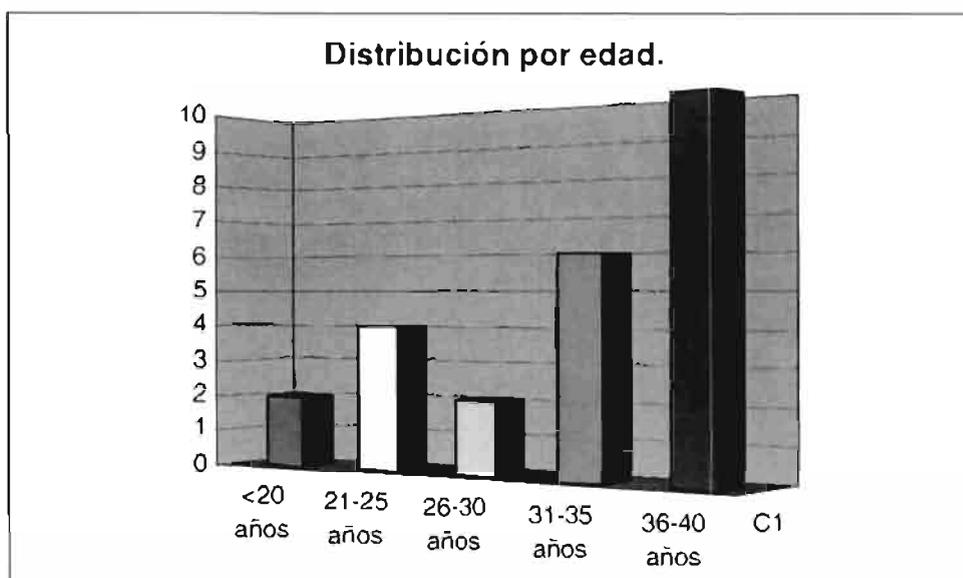
6.2.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

6.2.1.- Sexo.

Solo se incluyeron personas del sexo masculino por cuestiones de control de variables.

6.2.2.- Edad:

El intervalo de edad fue de 18 a 40 años, con una media de 31.91 años y una desviación estándar de 6.73. En la gráfica uno se muestran los grupos de edad:



6.2.3.- Procedencia:

La mayoría de los pacientes provenían del medio urbano 91.67% (n=22), el resto de medio rural 8.33% (n=2).

6.2.4.- Nivel socioeconómico:

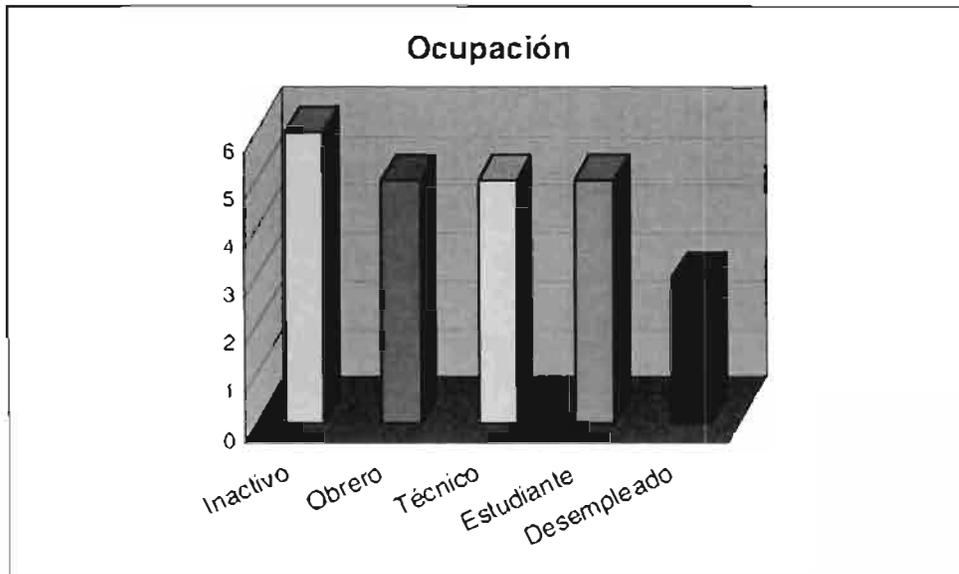
Se obtuvo del expediente en base a la clasificación de trabajo social, en donde la mayoría calificó como nivel medio 58.33% (n=14) y medio-bajo (n=10) 41.76%.

6.2.5.- Estado civil:

Predominaron los pacientes solteros 91.7% (n=22), solo 2 pacientes (8.3%) estaban separados.

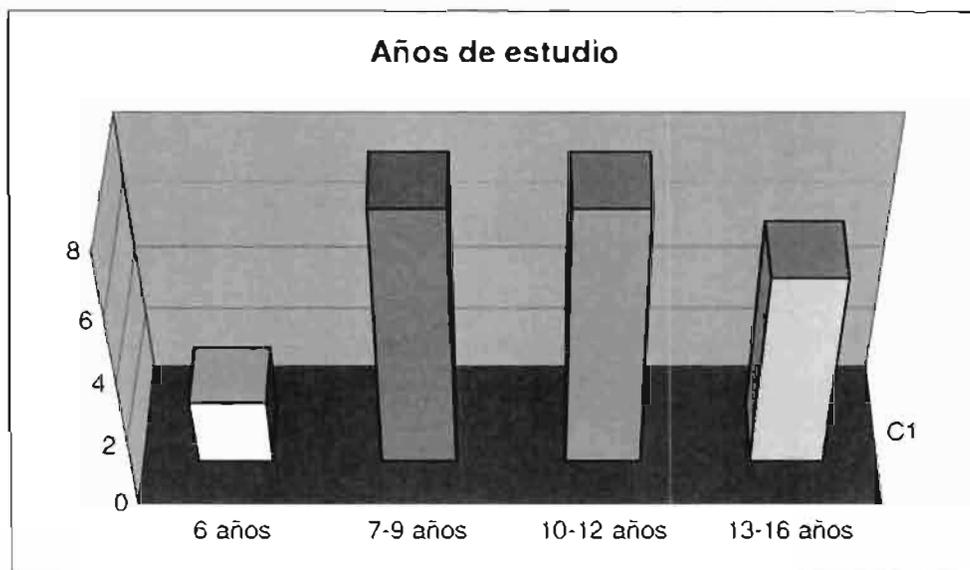
6.2.6.- Ocupación:

Hubo mayor variabilidad, prevaleciendo los pacientes con un estado laboral inactivo 25% (n=6), seguidos de estudiantes, obreros y técnicos con un 20.83% para cada uno (n=5), y por último desempleados 12.5 % (n=3). El 32.5% de esta muestra se encuentra sin laborar.



6.2.7.- Escolaridad:

Fue medida como años de estudio realizados a partir de la educación primaria. Hubo una variación desde los 6 a los 16 años de estudio. Con una media de 10.5 años y una desviación estándar de 2.96.



En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables demográficas mencionadas:

Tabla 1: Variables Demográficas.		
	Fumadores.	No fumadores.
	n=12	n=12
Edad		
<20 años	1 (8.33%)	1 (8.33%)
20-25 años	2 (16.66%)	2 (16.66%)
26-30 años	1 (8.33%)	1 (8.33%)
31-35 años	3 (25%)	3 (25%)
36-40 años	5 (41.66%)	5 (41.66%)
Procedencia		
Rural	11 (91.66%)	11 (91.66%)
Urbano	1 (8.33%)	1 (8.33%)
Ocupación		
Inactivo	2 (16.66%)	4 (33.33%)
Obrero	3 (25%)	2 (16.66%)
Técnico	2 (16.66%)	3 (25%)
Estudiante	3 (25%)	2 (16.66%)
Desempleado	2 (16.66%)	1 (8.33%)
Estado civil		
Soltero	11 (91.66%)	11 (91.66%)
Separado	1 (8.33%)	1 (8.33%)
Años de estudio		
6 años	1 (8.33%)	1 (8.33%)
7-9 años	4 (33.33%)	4 (33.33%)
10-12 años	4 (33.33%)	4 (33.33%)
13-16 años	3 (25%)	3 (25%)

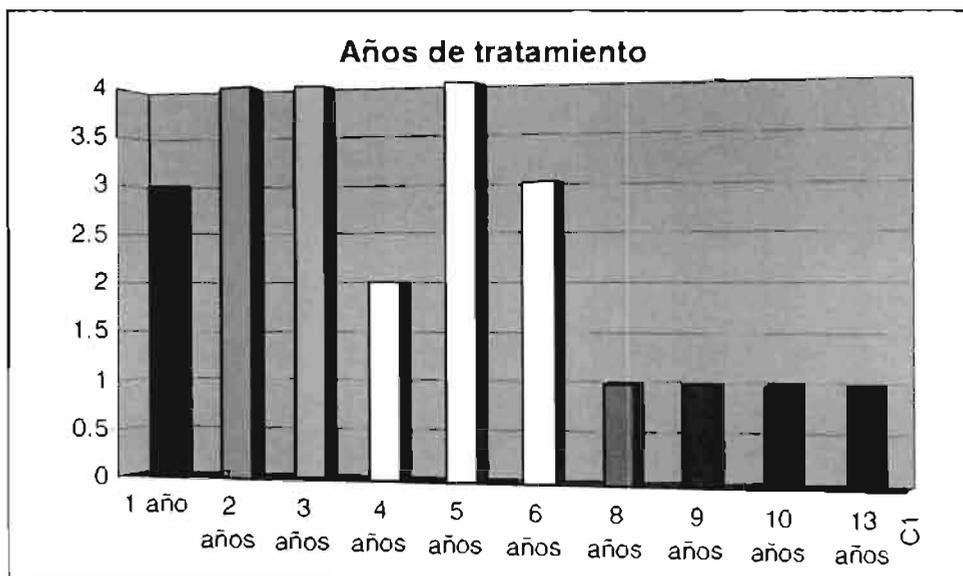
6.3.- VARIABLES CLÍNICAS

6.3.1- Años de enfermedad:

Es esta variable hubo un mínimo de 2 años y un máximo de 16 años. La media fue de 6.5 años, con una desviación estándar de 3.8 años.

6.3.2.- Años de tratamiento:

En este rubro tenemos un mínimo de un año y un máximo de 13 años, una media de 4.54 años con una desviación estándar de 3.05 años.



6.3.3.- Diferencia entre inicio de enfermedad e inicio del tratamiento.

El tiempo que el paciente tardaba en iniciar tratamiento después del diagnóstico de esquizofrenia oscilo entre 6 meses y 5 años. Siendo más frecuente tardar 2 años en iniciar tratamiento farmacológico (29.17 %), seguido de un 25 % correspondiente a un año, 12.5% para 6 años, 16.67 % para inicio inmediato, 8.33% para 3 años y para 4 y 5 años 4.17 % para cada uno.

6.3.4.- Variables cognitivas:

6.3.4.a.- Memoria compuesta:

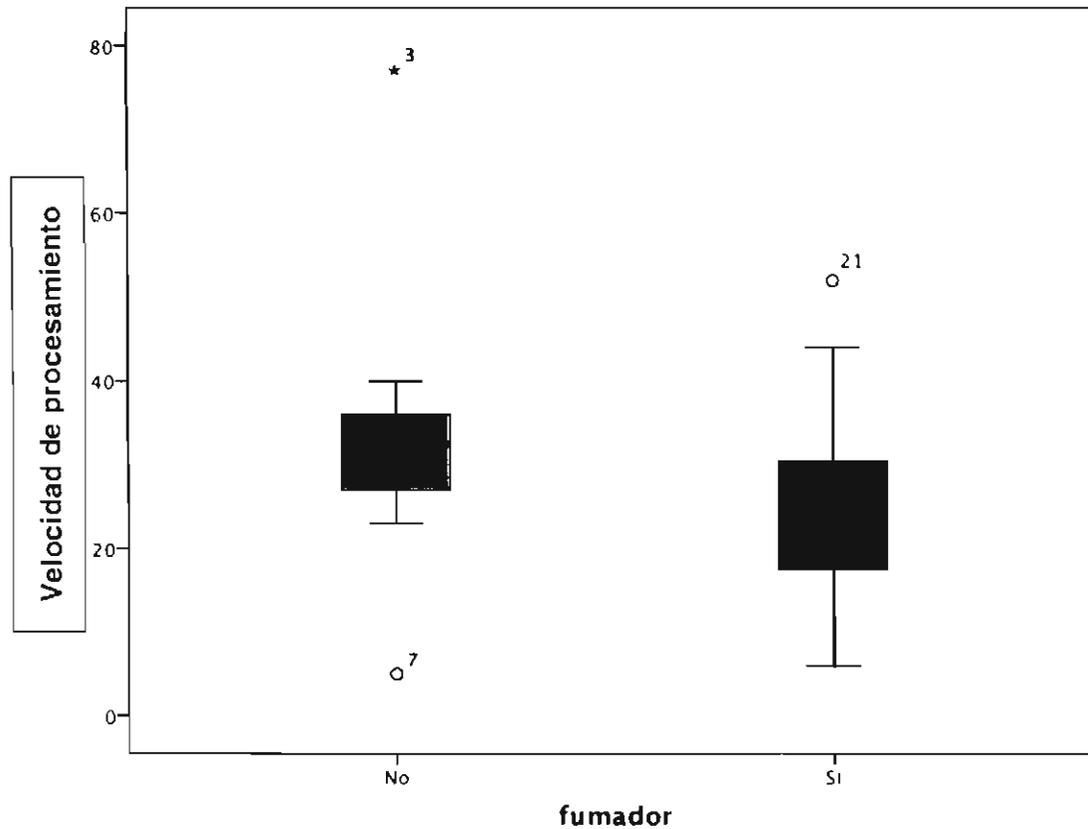
En el análisis estadístico de la memoria compuesta observamos que los dos grupos tienen prácticamente las mismas medias (86 para fumadores y 85 para no fumadores) por lo que no observamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.75$).

6.3.4.b.- Memoria verbal y Memoria visual:

En el análisis por separado de estos dos dominios neurocognitivos se observa la misma tendencia de la anterior variable con una media de 45 en fumadores y de 47 en no fumadores en memoria verbal y en memoria visual 40.8 para fumadores y 41.9 para no fumadores.

6.3.4.c.- Velocidad de procesamiento:

Este dominio muestra una mayor diferencia entre las medias (24.9 para los fumadores y 33.3 para los no fumadores), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.069$) es la variable que muestra una tendencia hacia la misma.



6.3.4.d.- Función ejecutiva:

Observamos una diferencia entre las medias de casi el doble (11.4 para los fumadores y 22 para los no fumadores) con un aparente mejor desempeño entre los no fumadores, sin embargo la p (0.386) no es significativa.

6.3.4.e.- Velocidad psicomotora:

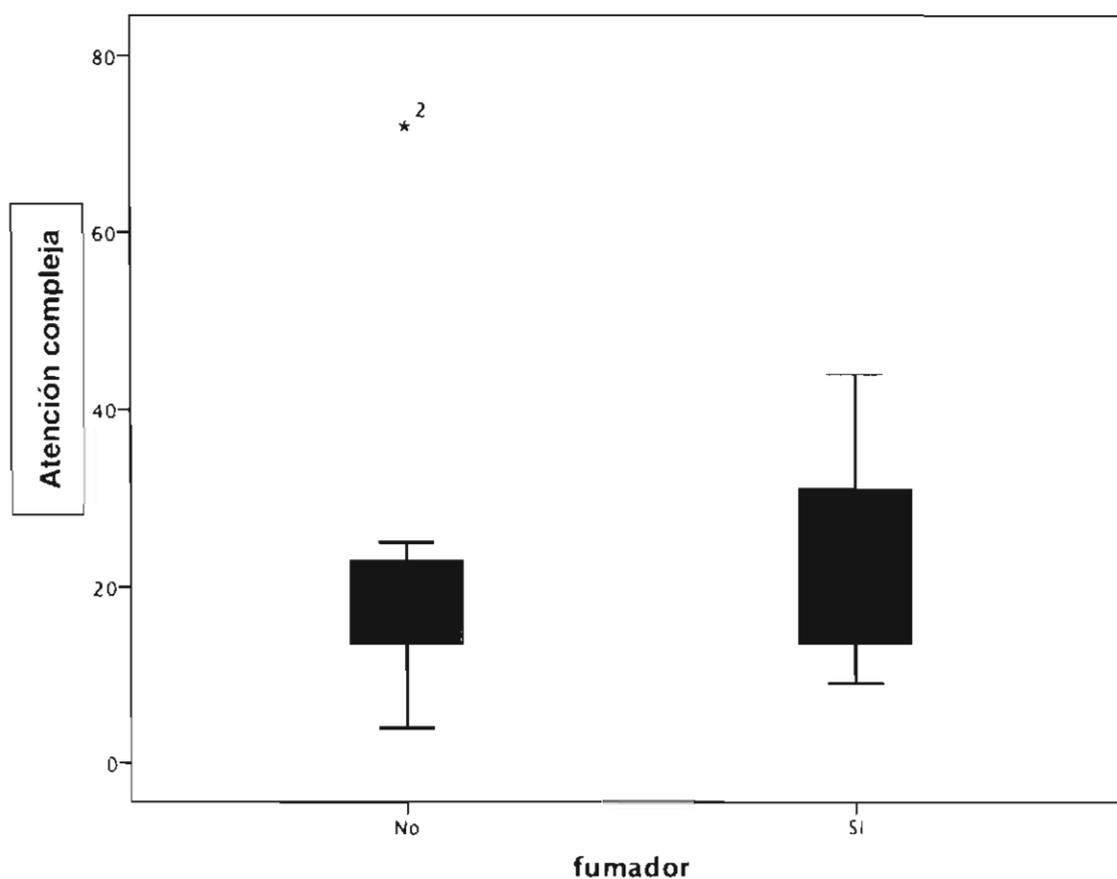
De nuevo las medias son muy similares (135 fumadores y 130 no fumadores) y no se encuentra diferencia significativa.

6.3.4.f.- Tiempo de reacción:

Hay cierta variación no significativa entre los grupos, favoreciendo a los no fumadores ya que como es una medida de tiempo, entre menos puntuación se obtenga se interpreta como un mejor desempeño. Las medias fueron de 980 para fumadores y 915 para no fumadores.

6.3.4.g.- Atención compleja:

La media para los fumadores fue de 22.9 y para los no fumadores de 21. sin diferencias estadísticamente significativas. En los no fumadores, los resultados son más homogéneos que en otro grupo.



6.3.4.h.- Flexibilidad cognitiva:

Los no fumadores (media de 18) presentan una puntuación del doble que los fumadores (media de 8.9) pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.402$).

Los resultados de las variables (dominios) neurocognitivos evaluados se muestran en la siguiente tabla:

Dominio neurocognitivo	Media (DE)		Z	p
	Fumadores.	No fumadores.		
Memoria Compuesta	86 (12.5)	85 (15.8)	-0.318	0.750
Memoria Verbal	45 (7.06)	47 (6.0)	-0.725	0.469
Memoria Visual	40.8 (6.83)	41.9 (6.24)	-0.839	0.401
Velocidad de Procesamiento	24.9 (12.8)	33.3 (16.4)	-1.820	0.069
Función ejecutiva	11.4 (22.7)	22 (17.7)	-0.867	0.386
Velocidad psicomotora	135 (23.4)	130 (29.8)	-0.752	0.452
Tiempo de reacción	980.4 (274.8)	915.5 (209.5)	-0.462	0.644
Atención compleja	22.9 (10.9)	21.0 (17.2)	-0.867	0.386
Flexibilidad cognitiva	8.9 (22.1)	18.0 (20.9)	-0.838	0.402

7.-DISCUSIÓN

*O bien alguien perdido en las galerías del espejo
buscando a su Novia. Y otras veces
soy Abel que tiene un plan perfecto
para rescatar la vida y restaurar a los hombres
y también a veces lloro por no ser un esclavo
negro en el sur, llorando
entre las plantaciones!*
(Leopoldo María Panero, poeta esquizofrénico)

Los resultados de este estudio son diferentes a los reportados en la literatura ya que otros artículos muestran una diferencia significativa entre los grupos de esquizofrénicos fumadores crónicos y no fumadores, postulando un efecto cognitivo favorable de la nicotina en los pacientes esquizofrénicos fumadores. Sin embargo no se conoce con certeza el mecanismo por el cual existe tal fenómeno. Algunos estudios hacen referencia a una mejoría significativa en la atención, otros en la velocidad de respuesta, en la flexibilidad cognitiva y algunos más en la velocidad de procesamiento y memoria visual (Keefe et al 1995).

Los estudios previos se han enfocado a evaluar los efectos cognitivos de la nicotina en los pacientes esquizofrénicos, lo cual tiene relevancia para realizar hipótesis sobre los mecanismos por los cuales los esquizofrénicos fuman. Ésta evaluación se efectúa administrando nicotina en spray, en parche o en goma de mascar, observando una diferencia significativa antes y después de la administración, sin embargo esto nos habla solo de un efecto cognitivo tras la administración de nicotina y no nos menciona si ésta mejoría es sostenida, sobre todo porque a los pacientes fumadores se les somete a un periodo de abstinencia mínima de 8 horas. Este periodo de abstinencia implica ya una alteración en las mediciones basales cognitivas y podría representar un sesgo al momento de la evaluación y comparación. (26, 27)

Las recientes investigaciones destacan las alteraciones cognitivas como eje fundamental de la enfermedad, postulando al trastorno atencional incluso como una característica intrínseca, esto ha llevado a algunos autores a hipotetizar la implicación de la disfunción atencional como un factor etiopatogénico de la enfermedad (Posner y Petersen, 1990; Comblatt et al., 1992) promoviendo nuevas líneas de investigación.

La presente investigación realiza una comparación entre dos grupos de esquizofrénicos (fumadores y no fumadores) pareados para todas las variables sociodemográficas y algunas variables clínicas que podrían afectar en los procesos cognitivos, como años de diagnóstico de la enfermedad y tratamiento antipsicótico. Esta investigación explora y compara las habilidades cognitivas de los pacientes sin modificación alguna de su condición de consumo o no consumo, lo que nos arroja datos de cómo se encuentran los pacientes en una situación mas cercana a lo real, en un estado basal.

Los resultados aquí reportados son consistentes con los publicados en la literatura respecto al deterioro que presentan los esquizofrénicos en memoria visual, memoria verbal, velocidad de procesamiento, tiempo de respuesta, atención compleja, flexibilidad cognitiva y función ejecutiva. Principalmente en la atención en donde ambos grupos puntuaron consistentemente bajo. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, esto podría ser explicado por el tamaño pequeño de la muestra y la heterogeneidad de algunas variables (años de tratamiento, tratamiento antipsicótico y dosis del mismo). La memoria compuesta, memoria verbal, memoria visual y función ejecutiva tuvieron un comportamiento muy similar entre ambos grupos, en donde las medias eran prácticamente iguales, pero el grupo de no fumadores mostraba una mayor homogeneidad observable en la tabla 2, pero con una p no significativa. En el ámbito clínico la significancia pareciera ser más importante, pero desde el punto de vista estadístico se encontró tal. Esto pudiera deberse a un error de tipo 2, por las características de una n pequeña y un grupo heterogéneo antes mencionado.

Por otra parte podemos observar que existe una tendencia de mejor puntuación en la velocidad de procesamiento en el grupo de esquizofrénicos no fumadores, aunque nuevamente no llega a ser estadísticamente significativa pero es la variable que más se acerca a una p significativa (0.069) y que con una muestra más grande podría llegar a la significancia estadística.

Dentro de otras diferencias observables mencionaré que el grupo de no fumadores es un grupo más homogéneo en cuanto a las características clínicas como, tiempo sin tratamiento y años de tratamiento. Clínicamente el grupo de no fumadores tiende a comportarse de manera diferente al de los fumadores, puntuando igual o mejor en la mayoría de los dominios cognitivos excepto en velocidad psicomotora.

Con los resultados previamente mostrados y discutidos pudiéramos hipotetizar (ya que no hubo una significancia estadística) que la nicotina no favorece un mejor rendimiento en este tipo de dominios cognitivos aquí evaluados.

Sugiero tres posibles razones para no encontrar tales diferencias entre los grupos. Primero, los hallazgos muestran los resultados de un grupo muy específico de pacientes que no representa a la población real de pacientes esquizofrénicos fumadores y no fumadores que se presentan en la práctica clínica habitual, por lo tanto no se correlaciona con lo observado en nuestro medio. A pesar de esto, al ser una muestra pareada estamos evaluando pacientes en similares condiciones de ambos grupos y con poca variabilidad entre los mismos, pero al ser una muestra pequeña existe la posibilidad de que un cambio mínimo de una variable en uno de los grupos pueda representar una variabilidad significativa para ese grupo, lo que influiría (y probablemente influyó) sustancialmente en los resultados. Este efecto y posible sesgo se pudiera reducir al tener una muestra mayor de pacientes.

Segundo, es posible que al seleccionar las variables que sirvieron para buscar los pares se hubiera fallado en la operacionalización apropiada de estas y que otras variables como la dosis de tratamiento antipsicótico, otros medicamentos concomitantes o los años sin tratamiento sean las responsables de la alta variabilidad observada, o que influyan directamente sobre los procesos cognitivos aquí evaluados. Sin embargo Servan-Schreiber et al encontraron que pacientes esquizofrénicos sin tratamiento tienen francos defectos cognitivos al ser comparados con sujetos

normales y que no existe diferencia significativa en esquizofrénicos con tratamiento. Aunado a esto Elvevág et al (1999) han demostrado que el Continuous Performance Test, las pruebas de memoria y el Test de Stroop, evalúan en mayor medida las áreas de asociación cortical que el sistema motor, lo que disminuye el sesgo que pudiera ser ocasionado por algunos medicamentos.

Tercero, si tomáramos como realidad que no existe diferencia significativa entre fumadores y no fumadores, este hecho pudiera deberse a que la nicotina ejerce un efecto menor en pacientes fumadores crónicos y que los estudios en donde se administra una dosis de nicotina, que demuestran una clara mejoría, probablemente lo hagan porque se mide el efecto agudo de la administración de una dosis de nicotina o el efecto de la abstinencia a la misma, cuando se realiza la evaluación basal. Es decir se evalúa la diferencia cognitiva entre el estado de abstinencia y el efecto de la administración aguda.

Otra explicación pudiera venir del supuesto de que ambos grupos sean diferentes y que el no encontrar una diferencia significativa entre ellos es por el efecto de la nicotina. Es decir se pudiera hipotetizar que los pacientes esquizofrénicos fumadores tienen un mayor deterioro cognitivo que los pacientes no fumadores, pero que al obtener el efecto de la nicotina presentan una mejoría que les equipara con el funcionamiento del paciente no fumador. Pero esta mejoría no llega a ser suficiente como para tener un mejor rendimiento en comparación con los no fumadores, lo que supondría un efecto limitado de la nicotina o un patrón de deterioro cognitivo estable, en el cual no se llega a alcanzar una mejor rendimiento por más que se consuma nicotina.

Está claro que el presente estudio presenta una serie de limitaciones importantes como lo son: un tamaño de muestra pequeño, variables no contempladas para el análisis estadístico que pudieron haber influido (como lo son las dosis del medicamento, el tipo de tratamiento, otros tipos de tratamiento, recaídas, número de internamientos, tipo de educación, escala del PANSS, predominio de síntomas afectivos, cognitivos, negativos, positivos durante su evolución) y cuantificación del consumo de cigarros. A pesar de esto considero que el estudio también presenta ciertas fortalezas como: tratar de homogeneizar lo más posible la muestra, pareando a los pacientes no fumadores y fumadores en prácticamente todas las variables sociodemográficas, criterios rígidos de inclusión, etc. Este es un primer estudio comparativo entre dos posibles subgrupos de esquizofrénicos en la clínica psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña que permitirá posteriores líneas de investigación.

8.- CONCLUSIONES

El presente estudio presenta características que deben ser analizadas objetivamente con respecto a la muestra y los resultados. Es un estudio en donde se eligió una población muy específica de pacientes (esquizofrénicos paranoides, no fumadores) y al realizar la muestra por conveniencia pudo existir un sesgo de selección que condicione la poca diferencia estadística. Aún así, podemos concluir que no existe diferencia estadísticamente significativa en este estudio en : memoria compuesta, memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento, velocidad de respuesta psicomotora, atención compleja, función ejecutiva, tiempo de reacción y flexibilidad cognitiva entre pacientes esquizofrénicos estables, ambulatorios, fumadores y no

fumadores con un nivel de educación media (secundaria y preparatoria) de la clínica psiquiátrica Dr. Everardo Neumann Peña.

Es conveniente ampliar la muestra para corroborar estos resultados y disminuir el posible error de tipo 2 y el sesgo de selección.

Recomiendo la realización de un estudio comparativo con aplicación de nicotina nasal y placebo, doble ciego, cruzado, controlando las variables aquí estudiadas, haciendo énfasis en el tipo de fármacos y dosis de los mismos. Habría que tener en cuenta a la velocidad de procesamiento, atención (atención compleja) y flexibilidad cognitiva, como las posibles variables que pudieran tener una significancia en cuanto a diferencias entre ambos grupos.

Considero que si existiera una diferencia significativa en la réplica de este estudio o estudios posteriores habría que pensar no solo en una compensación a través de la nicotina si no de un subtipo de esquizofrenia con características cognitivas distintas.

Es importante destacar que las investigaciones previas hablan de una mejoría teórica de los déficits cognitivos en pacientes esquizofrénicos fumadores, por ejemplo el consumo de cigarro correlaciona con una disminución del umbral del potencial evocado auditivo P 58 que reduce las anomalías de los movimientos oculares y que se correlaciona con mejoría en la atención. A pesar de ello, los parámetros fisiológicos son teóricamente relatados y extrapolados a los procesos cognitivos, pero los efectos neuropsicológicos no pueden ser directamente adjudicados a los efectos fisiológicos (30, 35).

Era necesario evaluar las diferencias cognitivas en ambos grupos en su estado basal, sin intervención alguna respecto a su condición de no fumador, fumador o patrón de consumo, antes de evaluar los efectos de la administración de la nicotina en los pacientes y realizar el estudio previamente recomendado.

Este estudio es importante para sentar las bases de una línea de investigación sobre los aspectos cognitivos de los pacientes esquizofrénicos de nuestro medio, ya que se postula al ámbito de la cognición como un referendun en el futuro para la evaluación clínica, diagnóstica, tratamiento y prevención en esquizofrenia.

Hago énfasis en la importancia de la evaluación neurocognitiva de los pacientes esquizofrénicos en los dominios de memoria, flexibilidad cognitiva y el complejo de atención ya sea por medios clínicos (Stroop, A aleatoria, secuenciación de dígitos, etc.) o a través de psicometría específica como la aquí utilizada y plasmarlo dentro del expediente clínico.

El surgimiento de este paradigma de intervención precoz, representa una maduración del enfoque terapéutico en psiquiatría que encuentra en la evaluación de los procesos cognitivos un probable factor etiopatogénico de la enfermedad (Posner y Petersen, 1990; Comblatt et al., 1992) lo que permitiría afinar modelos diagnósticos que eviten la postergación del tratamiento que tiene efectos deletéreos en el paciente (30).

9.- REFERENCIAS.

- 1.- Vargas ML, Jimeno Bulnes N. Esquizofrenia e insuficiencia atencional. Escala ESEA para la evaluación subjetiva de errores atencionales. Valladolid: Universidad de Valladolid, Secretariado de Publicaciones e intercambio editorial; 2002.
2. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:231-8.
3. Shields PG. Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr Oncol Rep.* 2000;2:257-62.
- 4.- Wang J, Irnaten M, Mendelowitz D. Agatoxin-IVA-sensitive calcium channels mediate the presynaptic and postsynaptic nicotinic activation of cardiac vagal neurons. *J Neurophysiol.* 2001;85:164-8.
- 5.- Ruiz Vargas JM. El funcionamiento cognitivo de los esquizofrénicos: la memoria y las atenciones: Castilla del Pino C, Ruiz Vargas JM, eds. Aspectos cognitivos de la esquizofrenia. Madrid: Trotta; 1991.p.71-9
- 6.- Vargas M.L. Posibilidades de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *Rev Neurol* 2004;38(5):473-82.
- 7.- Ueland T. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2004;126(3):229-39.
- 8.- Martin J. Hermann, Heiner Ellgring, Andrea J. Fallgatter. Early stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:915-17
- 9.- Pritchard W, Robinson J. Effects of nicotine on human performance. En: Snel J, Lorist M, editors. Nicotine, caffeine and social drinking: behavior and brain function. Amsterdam: Harwood Academic Press; 1998. p. 21-81.
- 10.- Balfour DJ, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther.* 1996;72:51-81.
- 11.- Schevelbein H, Eberhardt R, Loeschenkohl K, Rahlfs J, Bedall JK. Absorption of nicotine through the oral mucosa-I-measurement of nicotine concentration in the blood after application of nicotine and total particulate matter. *Agents Actions Suppl.* 1973;3/4:259-64.
- 12.- Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 2004;43:619-32.
- 13.- Corrigan WA. Nicotine self-administration in animal as a dependence model. *Nicotine Tob Res.* 1999;1:11-20

14. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus (1). *Brain Res Mol Brain Res*. 2000;85:234-8

15.- Mancuso G, Andres P, Anseau M, Tirelli E. Effects of nicotine administered via transdermal delivery system on vigilance: a repeated measure study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142:18-23.

16.- Christophe E, Roebuck A, Staiger JF, Lavery DJ, Charpak S, Audinat E. Two types of nicotinic receptors mediate an excitation of neocortical layer I interneurons. *J Neurophysiol*. 2002;88:1318-27.

17.- Newhouse PA, Potter A, Kelton M, Corwin J. Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2001;49:268-78.

18.- Mancuso G, Warburton DM, Melen M, Sherwood N, Tirelli E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;146:199-204.

19.- Warburton DM, Rusted JM. Cholinergic control of cognitive resources. *Neuropsychobiology*. 1993;28:43-6.

20.- Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE. Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994;2:345-95.

21.- Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging*. 1997;11:206-28.

22.- White HK, Levin ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;143:158-65.

23.- Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2000;15:115-22

24.- De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1522-6.

25.- Lai JC, Hong CJ, Tsai SJ. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*. 2001;43:15-8.

26.- Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1378-85.

27.- Kay R, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 537-545.

28.- Carpenter, W., Douglas, W., Alphas, L.: Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull.*, 1985a; 3:440-452.

- 29.- Kay, S.R., Sevy, S.: Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 1990; 16:537-545.
- 30.- Patrik D. Mc Gorry,¹ Eóin Killakey, and Alison Yung: Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions Research Centre and Department of Psychiatry, and ²Department of Psychology, University of Melbourne, 35 Poplar Rd., Parkville, Victoria, Australia
- 31.- Puente R, Chinchilla A, Rianza L, Quintero F. Concepto de esquizofrenia. *Psiquis* 2004; 25(5): 185-195
- 32.- Schultz S. North SW, Siels CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician* 2007 Jun 15; 75 (12): 1821-9
- 33.- Bowie CR, Harvey PD. Schizophrenia From a neuropsychiatric perspective. *Mt. Sinai J Med.* 2006 Nov; 73 (7): 993-8
- 34.- Coffey M. Schizophrenia: a Review of current research and thinking. *Journal of Clinical Nursing* 1998 Nov; 7 (6): 0962-1067.
- 35.- Andreasen NC Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Reserch Reviews* 2000; 31 (2-3): 106 -112. *Clinical Exp Pharmacol Physiol* 2001. Jan-Feb; 28 (1-2): 64-5
- 36.- Mjelle N; Kringlen E. Schizophrenia: a Review, with emphasis on the neurodevelopmental hypothesis. *Nord J Psychiatry* . 2001;55 (5) 301-9.
- 37.- Punnoose S, Begamwar Mr. Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 1 Art No CD 004838.
- 38.- CNS Vital Signs. www.CNSVS.com. Support@cnsvs.com. Software and clinical guides for interpretation.

10.- ANEXOS

**Measure,
Monitor, and
Manage the
Neurocognitive
Status of :**

- AD/HD
- Bipolar
- Brain Injury
- Cancer
- Chronic Pain
- Concussion
- Dementia
- Depression
- Diabetes
- Epilepsy
- Medication Effects
- Memory – MCI
- Multiple Sclerosis
- Schizophrenia
- Stroke
- Substance Abuse
- Many other Clinical
Conditions

CNS Vital Signs™

Clinical Use & Interpretation Guide

To Download the Free Software

or to Order Test Sessions

GO TO: www.CNSVS.com

EMAIL: support@cnsvs.com or

PHONE the SUPPORT Line: 888 750 6941

OUTSIDE the USA: 202 449 8492

FAX: 888.650.6795



Your Stethoscope for the MIND >™

Neurocognitive Testing and CNS Vital Signs®

Outcomes based medicine seeks a **quantitative** estimate of the effect of impairment or disease and the effectiveness and efficiency of treatment. The actual health outcome clinicians wish to promote would be a **beneficial change in length and quality of life** of their patients.

Neurocognitive health matters because **proper neurocognitive function is a major factor in determining a person's quality of life**. Neurocognitive testing helps clinicians and researchers evaluate the health of the higher functions of the brain and central nervous system (CNS) "vital signs".

CNS Vital Signs® purpose has been to collaborate with neuropsychologists, neurologists, and psychiatrists to determine what they might consider a neurocognitive "vital signs" benchmark... out of these partnerships the five domains and the NCI – Neurocognition Index of our standard battery were identified and included in the automatically scored report. The subtests that make-up CNS Vital Signs® are based on venerable neuropsychology tests that have been in the literature for years. This "familiarity" in presentation allows for greater ease in interpretation and integration.

Key Advantage: CNS Vital Signs® provides the clinician a rapid in-office procedure that produces a quantitative view of their patient's neurocognitive status that is valid, reliable, objective, and reimbursable.

CNS Vital Signs® measures the speed and accuracy of five clinically relevant mental functions or clinical domains that are indicators of the health and integrity of the brain's higher functions. A key aim was to measure a standard profiling or "vital sign" of neurocognitive ability and to differentiate the effects according to age. The CLINICAL DOMAINS or "Neurocognitive Vital Signs" our standard clinical battery measures are: **Memory, Psychomotor Speed, Reaction Time, Complex Attention, and Cognitive Flexibility**

When to use a CNS Vital Signs® Assessment

Most patients who exhibit cognitive or behavioral difficulties could benefit from a CNS Vital Signs® evaluation. The threshold for each clinician to request a CNS Vital Signs® assessment depends on a variety of factors. Data obtained from the CNS Vital Signs® battery are most useful for the following purposes.

1. **As an adjunct to a diagnostic workup... Evaluate and manage a range of cognitive disorders (e.g., Epilepsy, Attention Deficit Disorder, Bipolar, MCI -Memory Loss, and Schizophrenia)**
2. **Establish a neurocognitive baseline for each patient to use in later treatment decisions (e.g., Concussion, Optimize Medication – Epilepsy & AD/HD, Multiple Sclerosis)**
3. **Distinguish mild or subtle neurocognitive deficits compared to normal population, which may aid in diagnosis (e.g., MCI - Dementia, Optimal Medication Management)**
4. **Evaluate and manage a patient serially to assist decision-making regarding the patients' condition, suggest proper treatment, monitor progress, treatment, and compliance (e.g., Rehabilitation, Brain Injury, Substance Abuse, or Medication Effects and Compliance)**
5. **Track recovery and help patients and families understand the neurocognitive status of the patient and the effect of disease process or drug treatment (e.g., Epilepsy, Brain Injury, AD/HD, or Substance Abuse)**

To Download the Free Software or to Order Test Sessions GO TO: www.CNSVS.com.

EMAIL: support@cnsvs.com, or PHONE the SUPPORT Line: 888.750.6941; OUTSIDE the USA 202.449.8492

Understanding the CNS Vital Signs® Scoring Report

The CNS Vital Signs® report is generated from automated scoring algorithms. The information on the Report was designed to be a one page "Laboratory Type" report that summarizes the "Seven Test Scores" into five "Domain Scores". The Domain scores represents an age-matched standardized analysis of the patient's responses to the neuropsychology tests that make-up the CNS Vital Signs® clinical battery. CNS Vital Signs® domains are not only intuitive and empirical; they represent information organized in a well established format used by clinicians for over fifty years. For general evaluation and management purposes, the domain scores are sufficient. For a scientific or problem patient analysis, examination of the individual test scores may be necessary. Test scores include the following:

- 1 Subject Scores
- 2 Standard Scores
- 3 Percentile Scores
- 4 Neurocognition Index - NCI
- 5 Age-Matched Normative Scores
- 6 Neuropsychological Raw Test Scores
(next page)

"Neurocognitive Domain Dashboard"

Patient Profile:	Percentile Range			> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range			> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard	Percentile	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index		66	1	4				X
Memory	101	100	50		X			
Psychomotor Speed	148	81	10		X			
Reaction Time	911	35	<1					X
Complex Attention	24	46	1			5		X
Cognitive Flexibility	22	69	2					X

1 2 3

First, the domain scores are presented as "**Subject Scores**" which are computed from raw score calculations using the data values of individual subtests and are simply the number of correct responses, incorrect responses, and reaction times.

Second, the domain scores are presented as "**Standard Scores**" which is another way of presenting a score relative to other people. In the standard score, the mean for group would be 100 and the standard deviation would be 15. IQ scores are standard scores. So the average IQ is 100. The average person has an IQ of 100. An IQ of 100 is the 50% percentile. So 50% of people have IQs of 100 or below and 50% of people have IQs of 100 or above, CNS Vital Signs® is not an IQ test but by using standard scores, a clinician can easily put a patient in context to other patients.

Third, the "**Percentile Scores**" or rank shows how the subject scored compared to other subjects of the same age. Like Standard Scores, Percentile Scores can be compared from one test session to the next test session and across patients. The 99th percentile means you were in the highest one percent of the group. The standard score and the percentile rank is where the patient stands with respect to their age matched peer group.

Fourth, The "**Neurocognition Index - NCI**" represents an average of the standard scores of the five domains. It is a very general assessment of the overall neurocognitive status of the patient. For patients demonstrating deficits the domain scores as well as the specific test scores should be monitored.

Finally, as an **Age Matched Normative** comparison of the five domains and the NCI calculated from the normative database; ages ranging from 7 to 90. This comparison helps the clinician grade the severity of the deficit.

Patients who score average or above average on all five domains are not likely to be impaired. Patients who score well below average in one domain or below average in two domains might well be impaired and should be evaluated further.

It is important to emphasize that, like every test, CNS Vital Signs® does not stand by itself. It generates information that is reliable, valid, and accurate but requires *interpretation* by a knowledgeable and experienced clinician.

To Download the Free Software or to Order Test Sessions GO TO: www.CNSVS.com,

EMAIL: support@cnsvs.com. or PHONE the SUPPORT Line: 888.750.6941; OUTSIDE the USA 202.449.8492

**Domain Scores for Clinical Evaluation
and to Measure Progress**

**Age-Matched Norms
for Severity Grading**

CNS Vital Signs Report				Test Date: March 16 2007 09:29:30				
Subject ID: John Q Patient				Administrator Test Admin				
Language: English (United States)				Age 63				
Above average domain scores indicate a standard score in that domain of greater than 110. Average is 90-110. Low Average is 80-89. Low is 70-79. Very Low is less than 70. Reaction times are in milliseconds. An 'x' denotes that lower is better* (otherwise higher scores are better)								
Patient Profile:	Percentile Range			> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range			> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard Score	Percentile	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index (NCI)		102	55		X			
Memory	80	72	3				X	
Psychomotor Speed	174	116	86	X				
Reaction Time*	698	102	55		X			
Complex Attention*	6	110	75	X				
Cognitive Flexibility	45	111	77	X				
Verbal Memory Test (VBM)								
Correct Hits - Immediate	6	10 - 15	A Memory test. Subjects have to remember 15 words and recognize them in a field of 15 distractors. The test is repeated at the end of the battery. "Correct Hits" refers to the number of target words recognized. Low scores indicate verbal memory impairment. Delays or delayed recognition occur in patients with early dementia.					
Correct Passes - Immediate	15	13 - 15						
Correct Hits - Delay	3	9 - 14						
Correct Passes - Delay	15	13 - 15						
Visual Memory Test (VIM)								
Correct Hits - Immediate	9	10 - 15	A Memory test. Subjects have to remember 15 geometric shapes, and recognize them in a field of 15 distractors. The test is repeated at the end of the battery. "Correct Hits" refers to the number of target figures recognized. Low scores indicate visual memory impairment. Delays or delayed recognition occur in patients with early dementia.					
Correct Passes - Immediate	13	8 - 15						
Correct Hits - Delay	5	10 - 15						
Correct Passes - Delay	14	7 - 12						
Finger Tapping Test (FTT)								
Right Taps Average	58	42 - 65	Motor speed and fine motor control test. There are three rounds of tapping with each hand. Low scores indicate motor slowing. Most people are faster with their preferred hand but not always.					
Left Taps Average	61	40 - 67						
Symbol Digit Coding (SDC)								
Correct Responses	55	21 - 55	Psychomotor speed and visual-motor coordination test. Errors may be due to impulsive responding, misperception or confusion. SDC is very sensitive to aging and also keyboarding skills. SDC is a five minute test.					
Errors*	1	0 - 4						
Stroop Test (ST)								
Simple Reaction Time*	263	256 - 450	Processing speed, cognitive flexibility, and inhibition/impulsivity test. Prolonged reaction times indicate cognitive slowing/impairment. Errors may be due to impulsive responding, misperception or confusion. Reading disabilities may be apparent in this test. The ST generates simple and complex reaction times.					
Complex Reaction Time Correct	690	557 - 820						
Stroop Reaction Time Correct	656	651 - 981						
Stroop Commission Errors	1	0 - 4						
Shifting Attention Test (SAT)								
Correct Responses	51	28 - 90	Executive control and set shifting test. Subjects have to adjust their responses to randomly changing rules. The test scores are high correct responses, few errors, and a short RT. Age and subject delay be slow but accurate, or fast but not so accurate. ADD disabilities may be apparent.					
Errors*	5	5 - 20						
Correct Reaction Time*	1124	1038 - 1438						
Continuous Performance Test (CPT)								
Correct Responses	40	37 - 42	Sustained attention, or vigilance, and choice reaction time test. Most normal subjects obtain near perfect scores on this test. A long response time may suggest cognitive slowing and/or impairment. More than 2 errors (false) may be clinically significant. More than 4 errors (total) indicate attentional dysfunction.					
Omission Errors*	0	0 - 2						
Commission Errors*	0	0 - 4						
Choice Reaction Time Correct	479	337 - 513						
Total Test Time (minutes)		31:33		Total time taken to complete the tests shown.				

**Seven Tests with
Individual Test Scores**

Actual CNS Vital Signs Report is printed in black and white. Color has been added to emphasize sections of the report.

By using CNS Vital Signs® to measure brain impairment, clinicians can determine brain deficits and can deploy cognitive health or rehabilitation programs for impaired patients. Computerized neuropsychological / neurocognitive assessments are more sensitive to the functional manifestations of brain impairment or deficits than an MRI or CT scan. The assessments can characterize the cognitive status or deficits and may be helpful to the clinician in the course of diagnostic assessment and treatment planning. **Two Essential Rules to remember are:** 1. CNS Vital Signs® is not a diagnostic test. A clinical diagnosis should never be made simply on the basis of one test. 2. If a patient does poorly in a test session, it may be an artifact. Ask the patient why he or she did poorly. Always repeat the test under optimal conditions. Re-test sessions are free if tested within a 24 hour period.

CNS Vital Signs® Clinical Domain Dashboard

Patient Profile:	Percentile Ranges						
	> 74	65 - 74	51 - 64	2 - 50	< 2		
	Standard Score Range						
	> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70		
Domain Scores	Subject Score	Standard	Percentile	Above	Average	Low	Very Low
Neurocognition Index		66	1				X
Memory	101	100	50		X		
Psychomotor Speed	146	81	10		X		
Reaction Time	911	35	< 1				X
Complex Attention	24	46	1				X
Cognitive Flexibility	122	69	2				X

A standardized, comprehensive view of your patients neurocognitive function.



Neurocognition Index (NCI)

An average of the five neurocognitive domains and a general assessment of the overall neurocognitive status of the patient. **Relevance:** Summary View.

Memory

Problems with the storage, manipulation and retrieval of information. Ability to remember words and geometric figures. **Relevance:** Remembering Rx, turning off the stove, recalling an appointment or rehabilitation information.

Psychomotor Speed

Problem with slowed information processing (i.e., perceiving, attending/responding to incoming information Motor speed, fine motor coordination, and visual-perceptual ability. **Relevance:** Fitness-to-drive, Medication effect

Reaction Time

Problems with reacting to stimuli. Speed of reaction to complex directions (in milliseconds). **Relevance:** Driving a car, attending to conversation, tracking and responding to a set of simple instructions.

Complex Attention

Problems attending to multiple stimuli at the same time. Ability to maintain focus, track information over brief or lengthy periods of time perform mental tasks quickly and accurately. **Relevance:** Self-regulation, learning, productivity.

Cognitive Flexibility

Problems shifting attention between two stimuli. Ability to adapt to rapidly changing directions and/or to manipulate the information. **Relevance:** Switching tasks, decision-making, impulse control, strategy formation

CNS Vital Signs® Test Interpretation

The CNS Vital Signs® computerized neuropsychological assessment can provide diagnostic clarification and grading of the clinical severity of impairment for patients with subclinical or obvious cognitive deficits. CNS Vital Signs® serves as an extension of the basic Neuro / Psych examination, and it employs standardized measures to quantify a performance at a given time. However, computerized neuropsychological assessments are only a part of the clinical picture by themselves and must be interpreted in conjunction with other clinical, imaging, physical examination, and laboratory information. Caution should be exercised to prevent overreaction to miscellaneous and mild abnormalities without clinical correlation. The CNS Vital Signs® test automatically scores and stores the patient's neurocognitive test values and generates a report, ready for the clinician to interpret, report, and document the findings. The test scoring is based upon comparisons with standardized ranges of healthy neurocognitive values and ratios embedded in the algorithms in the software. All normative values used in the tests are either published in peer reviewed journals or available for review.

Most all patients who exhibit cognitive or behavioral difficulties could benefit from a CNS Vita Signs® assessment. The threshold for each clinician to request a CNS Vital Signs® assessment depends on a variety of factors. Results obtained from the CNS Vital Signs® battery are most useful for the following purposes.

1. Clinical Severity Grading (Single Administration)

CPT Code: (96101/02/03/16 or 96118/19/20 (CNS/Neurocognitive Tests)

CNS Vital Signs® contains five clinical severity grades:

Above:	High Function and High Capacity
Average:	Normal Function and Normal Capacity
Low Average:	Slight Deficit and Slight Impairment
Low:	Moderate Deficit and Impairment Possible
Very Low:	Deficit and Impairment Likely

"Neurocognitive Domain Dashboard"

Patient Profile:	Percentile Range							
	Standing Score Range							
	< 74	35 - 74	8 - 34	1 - 8	< 1			
	< 109	50 - 109	50 - 99	70 - 79	< 70			
Domain Scores	Subject Score	Standard	Percentile	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index		56	1					X
Memory	101	100	50		X			
Psychomotor Speed	148	81	10		X			
Reaction Time	911	25	< 1					X
Complex Attention	24	46	1					X
Cognitive Flexibility	22	69	2					X

CNS Vital Signs® objectively documents and grades patient's neurocognitive status. Serial testing of impairment permits assessment of the progression of disease. This information guides the clinician's decision for the most appropriate treatment and/or referral.

2. Monitoring and Grading Disease Progression (Serial Administration)

CPT Code: (96101/02/03/16 or 96118/19/20 (CNS/Neurocognitive Tests)

CNS Vital Signs® is also used to monitor the efficacy and gauge the progress or outcome of therapeutic interventions by providing objective serial measurements of neurocognitive processes. The painless nature of the test ensures high patient compliance for follow-up examinations. Patients experiencing cognitive dysfunction may require a program of support, accommodation, and rehabilitation. Longitudinal monitoring provides a profile of cognitive function to guide rehabilitation or other services; documents changes in functioning since prior examinations, including effects of treatment, and helps to determine additional diagnostic measures e.g. PET Scan.

Certain disease states may benefit more from longitudinal monitoring. **Chronic Diseases such as "patients with mild cognitive impairment should be recognized and monitored for decline due to their increased risk for subsequent dementia" (AAN guideline), TBI and/or Concussion, and Medication Management (AD/HD and Depression HEDIS Guideline).** CNS Vital Signs® also helps satisfy Medicare's criteria for FDG - PET Scan reimbursement, which states "physical and mental status examination (including formal documentation of cognitive decline at two time points at least six months apart) aided by cognitive scales". (CMS reimbursement guideline)

3. Clarify or Confirm Diagnosis of Sub-clinical or Obvious Deficits

CPT Code: 96118/19/20 (CNS Tests e.g. Neurocognitive)

Computerized neuropsychological tests (CNT's) are requested, in part to help *clarify uncertainties in diagnosis* and confirm or disprove the diagnosis. CNT's also document the status and degree of neurocognitive impairment before, during, and after treatment. Attention should be paid to both the nature and pattern of responses as well as to the quantity of errors committed. Patients who score average or above average on all five domains are not likely to be impaired. Patient's who score well below average in one domain, or below average in two domain areas, might well be impaired and should be evaluated further. The first step, in evaluating such a patient is to repeat the test under more favorable circumstances. If the scores are equally low the second time, a targeted work-up is necessary. CNS Vital Signs® is more sensitive to the functional manifestations of brain impairment than an MRI or CT scan. However, computerized neuropsychological tests are of limited utility by themselves and must be interpreted in conjunction with other clinical, imaging, physical examination, and laboratory information.

Generally, findings suggest that performance on tests of motor functioning, speed of cognitive processing, cognitive flexibility, complex attention, and memory are related positively to real-world success. There is, however, a trade-off between the ability of a test to detect a minimum of CNS dysfunction (sensitivity) and the ability of a test to detect specific CNS pathologies. Timed computerized batteries like CNS Vital Signs® that measure the rapid speed of cognitive and/or motor processing tend to be very sensitive to diffuse or multifocal cerebral dysfunction and subtle changes in performance attributable to recovery or decline. Such tests, however, tend to be of little help in specifying or describing specific pathologies. Untimed measures tend to be less sensitive to diffuse pathology, but they may be very useful in identifying focal brain lesions.

CNS Vital Signs® tests are a series of measures that identify cognitive function impairment in individuals. They provide quantifiable data about the following aspects of cognition: **Memory, Psychomotor Speed, Reaction Time, Complex Attention, and Cognitive Flexibility**. Providing such data can help to guide and support decisions about the patient's condition such as the following:

- Evaluating cognitive effects of various neuro/psych disorders and associated interventions (AD/HD) and recommend educational interventions etc.
- Assessment of tests for diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension, human immunodeficiency virus (HIV) infection, coronary artery bypass graft (CABG), and clinical drug trials
- Monitoring the effects of pharmacologic interventions (medication management)
- Documenting cognitive effects of exposure to neurotoxins
- Documenting adverse effects of whole brain irradiation in children
- Comparing with guidelines for electroconvulsive therapy (ECT) influenced by standardized evaluation of memory
- Competency to manage legal and financial affairs, return to work, school issues, and fitness to drive
- Capacity to participate in medical and legal decision making, and to live independently or with supervision

CNS Vital Signs® can provide critical information to assist in the diagnosis of many conditions affected by brain dysfunction; however, it should not be used by itself to make a diagnosis. CNS Vital Signs® is not a substitute for a medical or a neuropsychological examination. Average or above average scores on this test do not necessarily mean that the patient is healthy or normal; low scores do not necessarily indicate that the patient is cognitively impaired. The test only indicates areas of relative strength or weakness at a particular point in time. Clinical correlation is necessary to establish that a problem needs further attention. Like any laboratory test, a normal result may not be definitive. An abnormal result should be the occasion of a differential diagnosis and further inquiry.

To Download the Free Software or to Order Test Sessions GO TO: www.CNSVS.com,

EMAIL: support@cnsvs.com, or PHONE the SUPPORT Line 888.750.6941; OUTSIDE the USA 202.449.8492

4. Medication Management CPT Code: 90862 (Medication Management)

Medication management assessments have historically used physical outcome measures (e.g., lab results, somatic symptoms) to study medication efficacy and side effects. Recently, there has been increased interest in the study of neurocognition as an outcome measure. With the advent of computerized neurocognitive tests such as CNS Vital Signs® and medications designed to treat diseases characterized by cognitive dysfunction (e.g., Alzheimer's disease, epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder, etc.), **neurocognition has become a primary outcome measure**. As awareness has expanded regarding the impact of neurocognition on quality of life, clinicians and researchers have begun to measure, monitor, and manage the CNS side-effect profiles of many medications used to treat physical conditions (e.g., antihistamines, anticonvulsants).

Most traditional Neuropsychological assessment measures are less capable of detecting subtle changes in reaction time, and are time-intensive with respect to administration and scoring. Thus, they are highly susceptible to practice effects, lack sufficient sensitivity, and are cumbersome for use in repeated-measures or monitoring medication results. A review of the CNS Vital Signs® literature demonstrates the value of this instrument in the assessment of medication effects and side effects on neurocognitive functioning. Its brevity and automation make it more practical than traditional neuropsychological testing for conditions requiring frequent measurements of neurocognition within short time frames. The precise measurement of response time makes the assessment sensitive to the subtle changes in information processing speed often associated with medication. The objective nature of CNS Vital Signs® can also help in determining and documenting if patients' deficits are being improved or their decline is slowed or stopped. This information can guide the clinician's decision for the most appropriate treatment and/or referral.

Monitoring Therapeutic Intervention

The CNS Vital Signs® tests is also used to monitor the efficacy and gauge the outcome of therapeutic intervention by providing objective serial measurements of the neurocognitive processes. **The painless nature of the test ensures high patient compliance for follow-up examinations.**

Example: AD/HD Medication Management

Pre Dose - Establish a neurocognitive baseline (clarify and confirm)

Patient Profile:	Percentile Range			> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range			> 100	80 - 100	60 - 80	30 - 70	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard Score	Percentile	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index-NCI		66	1					X
Memory	101	100	20		X			
Psychomotor Speed	148	81	10		X			
Reaction Time	911	35	< 1					X
Complex Attention	26	46	5					X
Cognitive Flexibility	17	69	2					X

Post Rx - Neurocognitive evaluation and management

Patient Profile:	Percentile Range			> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range			> 100	80 - 100	60 - 80	30 - 70	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard Score	Percentile	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index-NCI		105	87		X			
Memory	101	115	80		X			
Psychomotor Speed	194	110	75		X			
Reaction Time	731	28	1				X	
Complex Attention	4	118	88	X				
Cognitive Flexibility	49	111	70		X			

"For the first time I am able to show my son that his mind functions better when he is on his medication than when he is not..." **AD/HD Parent**

"Our relatives are always giving us a hard time about giving our boys AD/HD medicine. For the first time I have proof that they need their medicine." **AD/HD Parent**

5. CNS Vital Signs® Generates Unique Profiles for Different Conditions

Clinicians will recognize over time that each domain is sensitive to different conditions. Discriminant function analysis of patients with MCI and dementia Compared (cp) to controls matched for age, race, and gender, patients with mild and severe brain injuries cp to controls cp to controls; AD/HD patients cp to controls; MDD patients cp to controls.

	Memory	Psychomotor Speed	Reaction Time	Complex Attention	Cognitive Flexibility
MCI	Most Sensitive	Some Sensitivity	Some Sensitivity	Low Sensitivity	Low Sensitivity
DEMENTIA	Most Sensitive	Low Sensitivity	Low Sensitivity	Low Sensitivity	Low Sensitivity
BRAIN INJURY	Low Sensitivity	Most Sensitive	Some Sensitivity	Some Sensitivity	Low Sensitivity
AD/HD	Low Sensitivity	Low Sensitivity	Some Sensitivity	Low Sensitivity	Low Sensitivity
DEPRESSION	Low Sensitivity	Some Sensitivity	Some Sensitivity	Low Sensitivity	Low Sensitivity

 Most Sensitive
  Some Sensitivity
  Low Sensitivity

6. Evaluating Executive Control Function

Executive control functions refer to the capacity for autonomous behavior beyond the structure of external guidance. In clinical terms, this refers to initiative, motivation, spontaneity, planning, judgment, insight, goal-directed behavior, the ability to operate in favor of a remote or an abstract reward, the capacity for self-monitoring, and the flexibility required for self-correction. CNS Vital Signs® has three domains that are sensitive to executive control functions (ECF)

	Memory	Psychomotor Speed	Reaction Time	Complex Attention	Cognitive Flexibility
EXECUTIVE CONTROL FUNCTION	Low Sensitivity	Low Sensitivity	Most Sensitive	Most Sensitive	Most Sensitive

At one time, problems with sustained attention were thought to be central to AD/HD. The primacy of sustained attention however has been gradually supplanted by a broader conception of the disorder that the neurocognitive basis of AD/HD is more diffuse and resides in the broader domains of attentional and executive control functions (ECF). In AD/HD, various components of attention may be impaired, including the ability to focus on or to "engage" a stimulus, the ability to encode stimulus properties, and the ability to disengage from a stimulus and shift one's focus in an appropriate manner. These particular components of the attentional system are closely integrated with the broader cognitive domain of executive control.

Domain Scores: Profile Pattern for AD/HD

Domain Scores	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index (NCI)					
Memory					
Psychomotor Speed					
Reaction Time			ECF	ECF	
Complex Attention				ECF	ECF
Cognitive Flexibility				ECF	ECF

ECF = Domains that impact a patient's executive control functions.

To Download the Free Software or to Order Test Sessions GO TO: www.CNSVS.com.

EMAIL: support@cnsvs.com, or PHONE the SUPPORT Line: 888.750.6941; OUTSIDE the USA 202.449.8492

The Memory Domain - Ability to remember a list of geometric figures

Relevance: Remembering Rx, turning off the stove, recalling an appointment or rehabilitation information.

The first two tests are Verbal and Visual Memory Tests, these are basic ways of testing memory. Verbal and Visual memory evaluation is a traditional measure in psychology; done mainly in a Verbal (words) and a Visual (figures) format. The two memory tests measure a patient's ability to acquire, store, and retrieve verbal information for more than a few minutes and to remember words and geometric figures

Verbal memory accesses the language based semantic channel, left hemisphere, and visual memory is kind of a gestalt channel or a right hemisphere channel. One clinician shared "that testing verbal and visual memory is like listening to the lungs. If you are examining a patient's lungs you don't just listen to their left lung or their right lung, you listen to both lungs." Verbal and visual memory are the left and right hemisphere channels to memory. CNS Vital Signs® measures how many correct responses are made on this test.

The Memory tests are presented at the beginning and then repeated at the end of the battery. This presentation is done so clinicians can measure both immediate memory and delayed memory. The two memory tests are highly correlated with the traditionally administered neuropsychological exams.

While memory tests are not a traditional test for AD/HD; clinicians have shared that if you see somebody with an isolated low score in memory, it may be that they have a learning disability and that the learning disability was never diagnosed. Patients learn how to accommodate and they learn how to compensate. In any event, an isolated low score in memory is something notable and may be indicative of learning disabilities.

The Psychomotor Speed Domain - Motor speed, fine motor coordination

Relevance: Fitness-to-drive, Medication effect

Finger Tapping Test and the Symbol Digit Coding-SDC tests generate the "Psychomotor Speed" domain. The Finger Tapping Test is one of the most reliable and valid tests in all of Neuropsychology. Another test that contributes to the psychomotor speed domain is the Symbol Digit Coding test where the subject has to look at the symbol, and connect the symbol to a number and record a correct number response. AD/HD patients tend to perform normal on tests of psychomotor speed. However patients suffering with a concussion or brain injuries have shown abnormalities in psychomotor speed.

Declining psychomotor speed (Motor speed, fine motor coordination, visual-perceptual ability) is an indicator of the aging process, and it is influenced by genetics and environmental factors.

Previous research has consistently demonstrated age differences in executive abilities in the absence of differences in other cognitive abilities (Daigneault & Braun, 1993). Although, these differences are consistent with frontal lobe neuropathology associated with healthy aging, it remains possible that the differences are related to age declines in psychomotor speed (Salthouse, 1996).

The Reaction Time Domain - Speed of response to cognitive functions

Relevance: attending to conversation, tracking information in a relapse prevention class

The Stroop Test and the Shifting Attention Test contribute to the Reaction Time domain. Reaction time scores are very interesting because in AD/HD those scores are low. Clinicians might think that AD/HD kids have a fast reaction time but they usually don't. When AD/HD patients try to perform accurately it is a much more laborious task; and they have to go much more slowly, they have to take their time. They perform much less efficiently on these complex inhibitions - disinhibition tests like the Stroop Test.

The Complex Attention Domain - Ability to maintain focus, attend to tasks for periods of time, and perform mental tasks quickly and accurately

The Stroop Test, the Continuous Performance Test, and the Shifting Attention Test contribute to the Complex Attention domain. All three are tests of attention.

The complex attention domain is the total number of errors made on the Stroop Test, total number of errors on the Shifting Attention Test and total number of errors on the CPT – continuous performance test. The complex attention domain is very, very close to the cognitive flexibility domain so the two are usually correlated. They are not perfectly correlated but they usually move together and they are strongly indicative of AD/HD. If somebody is very low or low on these tests, it probably indicates AD/HD.

Complex Attention

One form of attention is sustained attention or vigilance. Sustained attention or vigilant attention is the patient's ability to stay awake through a dull, boring task. For example, sentry duty (staying up all night, keeping watch over the camp) requires vigilant attention. Vigilant attention is sustained attention where subjects have to sustain their attention during a boring task. Vigilant or Sustained Attention is a special skill that is measured by the Continuous Performance Test. Attention is a higher cognitive function that is largely mediated by the frontal lobes and other parts of the brain including the basal ganglia and the cerebellum. As clinicians know there are many, many different kinds of attention. In the Shifting Attention Test you have to shift your attention from one thing to another, in the Stroop Test you have to inhibit one form of conceptualization and activate another, and the Continuous Performance Test is a venerable test, if the subject is doing poorly on this test they may have AD/HD. But all three of these tests participate in the broad cognitive domain known as attention and for that reason they all contribute to the domain on the dashboard that is known as **Complex Attention**.

The Cognitive Flexibility Domain - Ability to switch rapidly between different mental sets or responses

Relevance: *Switching between tasks, decision-making, impulse control, strategy formation*

The Stroop Test and the Shifting Attention Test contribute to the Cognitive Flexibility Domain. The Shifting Attention Test and the Stroop Test is a measure of the patient's ability to inhibit and to disinhibit or perform executive control functions such as cognitive flexibility tasks: decision making, multitasking, deciding quickly and accurately, or choosing an effective strategy and so on. These are very important tests and the Cognitive Flexibility Domain is extremely sensitive to early dementia, to brain injury, and to AD/HD.

The CNS Vital Signs® Neurocognitive Assessment addresses the most important cognitive domains: Attention, Memory, Psychomotor Speed, Reaction Time, Complex Attention, and Cognitive Flexibility. The CNS Vital Signs® battery includes seven selectable tests (Verbal Memory Test, Visual Memory Test, Symbol Digit Coding Test, Finger Tapping Test, Stroop Test, Continuous Performance Test and the Shifting Attention Test) covering five cognitive domains. All of these tests are publicly available and widely accepted measures of their respective domains. CNS Vital Signs® simply provides a convenient computerized platform for administering and grading these tests. For ease of interpretation, CNS Vital Signs® also calculates five parameters based on the results of testing and grades the subject in each category against a highly reliable normative data set.

CNS Vital Signs® Enables the Cognitive Function Testing Guidelines

Assessing Cognitive Function Guideline at www.guideline.gov recommends the assessment of the following clinical domains or parameters: attention, memory, thinking, perception, psychomotor behavior, higher cognitive functions, e.g., judgment, and alertness/level of consciousness. The Guidelines also state that the benefit of conducting an Individual Cognitive Status Assessment can be instrumental in: Identifying the presence and monitoring the course of specific pathophysiologic states e.g. dementia, depression, AD/HD, delirium, etc., determining the individual's readiness to learn, Establishing clinical goals, and Evaluating the effectiveness of a treatment regimen. Finally the Guideline states that "This practice protocol is a general approach to the assessment of cognitive functioning that must be adapted to the specifics of the health care setting."

CNS Vital Signs® Domain Score Calculations Reference :

DOMAIN	RAW SCORE CALCULATION
MEMORY	VBM Correct Hits Immediate + VBM Correct Passes Immediate + VBM Correct Hits Delay + VBM Correct Passes Delay + VIM Correct Hits Immediate + VIM Correct Passes Immediate + VIM Correct Hits Delay + VIM Correct Passes Delay
PSYCHOMOTOR SPEED	FTT Right Taps Average + FTT Left Taps Average + SDC Correct Responses
REACTION TIME	(ST Complex Reaction Time Correct + Stroop Reaction Time Correct) / 2
COMPLEX ATTENTION	Stroop Commission Errors + SAT Errors + CPT Commission Errors + CPT Omission Errors
COGNITIVE FLEXIBILITY	SAT Correct Responses - SAT Errors - Stroop Commission Errors

The formula for the z-score is $(x - \text{mean}) / \text{standard deviation}$. (x = the domain score)

DOMAIN	STANDARD SCORE CALCULATION
NEUROCOGNITION INDEX	(Sum of the 5 Domain Standard Scores) / 5
MEMORY	(Memory Z score * 15) + 100
PSYCHOMOTOR SPEED	(Psychomotor Speed Z score * 15) + 100
REACTION TIME	(Reaction Time Z score * (-15)) + 100
COMPLEX ATTENTION	(Complex Attention Z score * (-15)) + 100
COGNITIVE FLEXIBILITY	(Cognitive Flexibility Z score * 15) + 100

CNS Vital Signs® Testing Scenarios

General Scenarios

- When patient requests assessment or expresses concerns
- When family members express concern
- 3 When a physician or other health care provider needs a baseline or notices cognitive changes
- 4 When a rehabilitation counselor or therapist needs a comprehensive baseline
- 5 When documentation of disability or accommodation is required
- 6 When competency is an issue
- 7 When there are issues of placement in a rehabilitation or adult living facility
- 8 To establish a baseline as a reference for serial measurements e.g. Brain injury, Memory loss – cognitive health management clinic offering

To Download the Free Software or to Order Test Sessions GO TO: www.CNSVS.com,

EMAIL: support@cnsvs.com, or PHONE the SUPPORT Line: 888.750.6941; OUTSIDE the USA 202.449.8492

CNS Vital Signs® Testing Scenarios

Healthcare Provider Scenarios

9. Numerous NeuroPsych Conditions
11. Satisfy reimbursement conditions for PET Scans
13. Pre-surgical assessments
 - laterality and pre-surgical deficits
 - language assessment prior to awake craniotomy
13. Post-surgical assessment - rehabilitation and recovery
13. Pre-chemotherapy baseline
14. During chemotherapy if cognitive and / or emotional changes are observed
11. Pre-radiation therapy to obtain a baseline to address concerns for radiation induced dementia
 - During or after radiation if delirium or cognitive decline observed

Patient or Family Request Scenarios

17. Many patients are information seekers and are concerned about their brain function
18. Subjective ratings of cognitive ability can be distorted and can lead to significant distress
19. Patients and families may want a baseline and status evaluations to help make decisions regarding further treatment for their brain e.g. tumor, TBI, etc.
 - Some brain impaired patients are unaware of their neurocognitive changes or status
 - Some family members want testing to assist with regaining a specific function - ability to drive, return to work, or live alone

Other Referrals for Testing Scenarios

- Multi-disciplinary rehabilitation may require neuropsychological assessment for admission
- Schools and employers may require neuropsychological / neurocognitive testing and documentation to return to school or work and to receive necessary accommodations
- 24. Brain tumors are not automatically considered a disabling condition and insurance companies and Social Security may require neuropsychological testing and documentation
- 21. Competency to make treatment decisions may be in question and may require testing and documentation

Disclaimer & Copyrights

THE USER OF THIS SOFTWARE UNDERSTANDS AND AGREES THAT CNS VITAL SIGNS LLC IS NOT ACTING AS A PHYSICIAN OR MEDICAL PROVIDER ("Provider"), AND THAT THE SOFTWARE IS AN INFORMATION PROCESSING TOOL ONLY. The Software is not intended to replace the professional skills and judgments of Provider and its employees and contractors. Provider alone shall be responsible for the accuracy and adequacy of information and data furnished for processing and any use made by Provider of the output of the Software or any reliance thereon. Provider represents and warrants that it is a properly licensed healthcare provider and that all individual employees or contractors of Provider using the Licensed Product have sufficient credentials, training, and qualifications in order to understand and interpret the Licensed Product and its results. Provider further represents and warrants that it shall consider the results of use of the Licensed Product only in conjunction with a variety of other information in connection with relevant diagnostic and treatment decisions.

Copyright © 2003-2007 by CNS Vital Signs, LLC

All rights reserved. No part of the contents of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means without the written permission of CNS Vital Signs®.