

**ESTUDI DE LES DETERMINACIONS D'ÀCID  
HOMAVANÍLIC EN PLASMA I PROVES  
ATENCIONALS COM A FACTORS  
PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA**

DOCTORAND: **Immaculada Baeza Pertegaz**

DIRECTOR DE TESI: **Dr.M.Bernardo Arroyo**

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLINICA

Programa de Recerca i clínica dels Trastorns mentals

Bienni 1998-2000

Setembre-2005

A la memòria del meu pare

# **AGRAÏMENTS**

Vull agrair a tothom que m'ha ajudat en aquesta tasca tan duradora de fer la tesi doctoral, que m'ha acompanyat uns quants anys de la meva vida.

En primer lloc, a la Fina Castro, que m'ha encoratjat de valent per a poder fer que la tesi sigui una realitat, i al seu exemple de força i perseverància.

Al Ramon Deulofeu, perquè l'àcid homovanílic va sortir a la llum amb ell després d'alguns temps de dificultats, i alhora gràcies a la Christine, a la Loli i a les altres tècniques de laboratori que han col·laborat.

A la Mercedes Pérez, neuropsicòloga que va administrar les proves atencionals amb un somriure i molta paciència.

A l'Àlex Pons, que fou el meu mestre en psicopatologia, i qui em va iniciar en l'interès per aquesta malaltia que anomenem esquizofrènia.

A en Luis Pintor, que sempre ha estat model a seguir, i amb les seves idees pràctiques em va encaminar cap aquest projecte de tesi.

Als meus amics i companys "residents" de tots aquests anys, que m'han ajudat, m'han suportat i m'han vist viure i sobreviure al costat de l'àcid homovanílic i la tesi.

Al meu director de tesi, en Miquel Bernardo, per haver confiat en mi des de bon principi.

A tots els pacients, que han estat el motiu primer d'aquesta tesi.

I així mateix, a la meva família, que sempre m'ha recolzat en allò que m'he proposat fer.

I finalment a l'Andy, per haver recorregut amb mi tantes coses, inclòs aquest projecte de tesi.

# INDEX

<b>ÍNDIX</b> .....	5
<b>I. INTRODUCCIÓ</b> .....	11
<b>1. ANTECEDENTS</b> .....	12
1.1. Definició d'esquizofrènia.....	13
1.2. Definició de pronòstic.....	18
<b>2. ESTUDIS LONGITUDINALS SOBRE EL PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA</b> .....	19
<b>3. MARCADORS CLÍNICS DE PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA</b> .....	21
<b>4. MARCADORS BIOLÒGICS DE PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA</b> .....	23
4.1 Neuroimatge.....	23
4.2. Neuroquímica.....	24
4.3. Neuropsicologia.....	26
<b>5. TEORIA DOPAMINÈRGICA DE L'ESQUIZOFRÈNIA</b> .....	27
5.1. La hiperdopaminèrgia com estat.....	27
5.2. La hipodopaminèrgia prefrontal.....	28
5.3. Nous models de la teoria dopaminèrgica.....	28
<b>6. EL SISTEMA DOPAMINÈRGIC I LES SEVES FUNCIONS</b> .....	31
6.1. Els nuclis i les vies dopaminèrgiques.....	31

6.2. Els receptors dopaminèrgics.....	31
6.3. Les funcions de la dopamina cerebral.....	32
6.4. La dopamina i els seus metabolits.....	32
<b>7. L'ÀCID HOMOVANÍLIC (HVA).....</b>	<b>34</b>
7.1. Cinètica i vies d'excreció de l'HVA.....	34
7.2. Tipus de mesures d'HVA.....	35
7.3. Consideracions metodològiques al mesurar l'HVAp.....	36
<b>8. ESTUDIS CLÍNICS D'HVAp EN L'ESQUIZOFRÈNIA.....</b>	<b>41</b>
8.1. Estudis sobre pacients esquizofrènics i controls.....	41
8.2. Estudis de correlació clínica.....	42
8.3. Estudis sobre el mecanisme d'acció dels fàrmacs antipsicòtics.....	45
8.4. Estudis de resposta al tractament.....	45
8.5. Estudis sobre el pronòstic.....	48
8.6. Dificultats en la interpretació de resultats clínics en estudis on es mesura l'HVAp.....	50
<b>9. DOPAMINA I FUNCIONS COGNITIVES.....</b>	<b>52</b>
9.1. L'atenció.....	53
9.2. Circuits implicats en l'atenció.....	53
9.3. Proves per mesurar l'atenció.....	54
9.4. L'atenció a l'esquizofrènia.....	58
9.5. Dèficit atencionals i pronòstic.....	64
<b>10. RESUM.....</b>	<b>66</b>
<b>II. HIPÒTESI.....</b>	<b>67</b>

<b>III. OBJECTIUS</b> .....	69
<b>IV. MATERIAL I MÈTODE</b> .....	72
<b>1. SUBJECTES D'ESTUDI</b> .....	73
1.1. Pacients.....	73
1.2. Controls.....	74
<b>2. DETERMINACIÓ DELS NIVELLS D'HVAp</b> .....	74
2.1. Condicions i metodologia per extraure la mostra de sang.....	74
2.2. Processament de la mostra de sang i anàlisi de l'HVAp.....	75
<b>3. PROVES ATENCIONALS</b> .....	77
<b>4. AVALUACIONS CLÍNiques</b> .....	78
<b>5. PROCEDIMENT</b> .....	79
<b>6. DISSENY DE L'ESTUDI</b> .....	82
<b>7. ANÀLISI DE DADES</b> .....	82
<b>V. RESULTATS</b> .....	83
<b><u>ESTUDI 1: HVAp</u></b> .....	84
<b>1. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA</b> .....	84
<b>2. ESTUDI PRELIMINAR</b> .....	87
<b>3. AVALUACIÓ BASSAL</b> .....	88
3.1. HVAp en pacients i controls.....	88
3.2. Evolució de l'HVAp en pacients.....	88
3.3 Síntomes.....	89
<b>4. AVALUACIÓ AL MES 1 DE L'INICI DEL TRACTAMENT</b> .....	91



4.1. Tractament.....	91
4.2. Síntomes.....	92
4.3. Nivells d'HVAp.....	93
4.4. Associació entre el percentatge de canvi de simptomatologia i el percentatge de canvi de nivells d'HVAp de l'avaluació basal a l'avaluació mes 1.....	94
4.5. Anàlisi dels nivells d'HVAp segons el tipus de simptomatologia predominant.....	95
<b>5. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ ALS 3 MESOS.....</b>	<b>98</b>
5.1. Tractament.....	98
5.2. Síntomes.....	98
<b>6. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ A L'ANY.....</b>	<b>100</b>
6.1. Tractament.....	100
6.2. Síntomes.....	100
6.3. Avaluació del pronòstic.....	102
6.4. Avaluació del pronòstic segons el tipus de simptomatologia predominant.....	103
6.5. Pacients responedors segons l'escala GAS i nivells HVAp.....	106
<b><u>ESTUDI 2: PROVES ATENCIONALS</u>.....</b>	<b>108</b>
<b>1.AVALUACIÓ BASSAL.....</b>	<b>108</b>
1.1. Descripció dels resultats de les proves atencionals.....	108
1.2. Relació entre les proves atencionals i els símptomes.....	108
1.3. Proves atencionals segons el tipus de simptomatologia predominant.....	109
1.4. Relació entre les proves atencionals i els nivells d'HVAp.....	109
<b>2. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ ALS 3 MESOS.....</b>	<b>110</b>
2.1. Descripció dels resultats i comparació amb els de l'avaluació basal.....	110

2.2. Relació entre les proves atencionals i els símptomes.....	111
2.3. Relació entre les proves atencionals i els nivells d'HVAp.....	111
<b>3. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ A L'ANY.....</b>	<b>112</b>
3.1. Descripció de resultats i comparació amb l'avaluació als 3 mesos.....	112
3.2. Comparació amb l'avaluació basal.....	113
3.3. Relació entre les proves atencionals i els símptomes.....	113
3.4. Relació entre les proves atencionals bassals i el pronòstic.....	114
3.5. Relació entre les proves atencionals i els nivells d'HVAp.....	114
3.6. Relació entre les proves atencionals i les dosi de medicació.....	114
<b>VI. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>117</b>
<b>VII. CONCLUSIONS.....</b>	<b>133</b>
<b>VI. LIMITACIONS.....</b>	<b>136</b>
<b>VII. PUNTS FORTS.....</b>	<b>139</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>141</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>161</b>

# **INTRODUCCIÓ**

## **1. ANTECEDENTS**

Les esquizofrènies constitueixen un dels més grans desafiaments de la medicina (Colodrón, 1990). Afecten a l'1% de la població, i aproximadament un 80% dels pacients presenten símptomes de forma crònica o en recaigudes (Nadeen i col, 2004). Aquest grup de pacients tenen una existència inactiva, sense objectius, amb hospitalitzacions freqüents (Kaplan i Sadock, 1998).

Tot i els avanços esperançadors que s'han produït en el tractament de l'esquizofrènia en els darrers anys, conèixer el pronòstic de la malaltia en les seves primeres fases és bàsic. Focalitzar els esforços en els pròdroms i les fases primerenques de la malaltia ajudarien a prevenir la cronicitat i la discapacitat. En aquest sentit, el progressar des del reconeixement de l'heterogeneïtat del pronòstic fins els esforços per prevenir els pitjors pronòstics representa el següent pas en l'evolució de la recerca i el tractament de l'esquizofrènia (Davidson i McGlashan, 1997).

Així doncs, conèixer tan abans com sigui possible el pronòstic dels malalts esquizofrènics és una qüestió tant important com difícil. Important perquè ajudaria a utilitzar tots els recursos terapèutics tant abans com fos possible, incloent-hi tant els fàrmacs com la rehabilitació cognitiva i socio-laboral. Difícil perquè 1) s'ha hagut d'arribar a un consens sobre la definició de la malaltia 2) s'ha de definir què s'entén per pronòstic.

## 1.1. Definició d'esquizofrènia

Respecte la definició d'esquizofrènia, es considera que Kraepelin en descriure la *dementia praecox* fou el primer en delimitar l'entitat que avui es coneix com esquizofrènia. En la sisena edició del seu *Kompendium der Psychiatrie* estableix la *dementia praecox* com l'entitat autònoma que agrupa les formes paranoides, hebefrèniques i catatòniques, que evolucionen de forma progressiva o per brots i que acaben en un debilitament parademencial. Posteriorment (1904), Kraepelin va admetre que alguns casos (13%) curaven completament (Taula 1).

Taula 1. Criteris de Kraepelin. Agafats de Colodrón (1990).

<u>I.Criteris simptomatològics</u>
-Trastorns de l'atenció i de la comprensió
-Alucinacions, especialment auditives (veus)
-Pensament audible
-Vivències d'influència del pensament
-Trastorns del curs del pensament, fonamentalment associacions laxes
-Alteracions de la funció cognitiva i de la capacitat de judici
-Aplanament afectiu
-Presència de conductes mòrbides:
Disminució del to vital ("drive")
Obediència automàtica
Ecolàlia, ecopràxia
Conductes impulsives (del tipus "acting out")
Agitació catatònica
Estereotípies
Negativisme
Autisme
Alteració del llenguatge verbal
<u>II.Criteris segons el curs de la malaltia</u>
-Evolució cap a la invalidesa psíquica

Bleuler, més tard, eixamplaria el concepte de *dementia praecox*, incloent-hi les parafrènies, delusions presenils i la paranoia. A més, no considerava el curs de la malaltia com el tret central de la malaltia, sino l'escisió de la personalitat, d'aquí el nom que li dóna: esquizofrenia (*skizeb*-trencar; *phrenos*-esperit) (Colodrón,1990). També va dividir els símptomes de la malaltia en primaris o nuclears i secundaris (Taula 2). En aquesta divisió simptomàtica por considerar-se que estava implícita la classificació de la simptomatologia en positiva i negativa, la qual ha estat emprada posteriorment per diversos autors en els seus models clínics (Crow, 1980; Andreasen i Olsen, 1982).

Taula 2. Criteris d'esquizofrènia de Bleuler. Adaptats de Colodrón (1990).

<u>Criteris simptomatològics</u>
<p><b>Símptomes nuclears o primaris</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trastorns formals del pensament</li> <li>-Alteracions de l'afecte</li> <li>-Alteracions de l'experiència subjectiva del jo</li> <li>-Alteracions de la voluntat i la conducta</li> <li>-Ambivalència</li> <li>-Autisme</li> </ul> <p><b>Símptomes secundaris</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trastorns perceptius (al·lucinacions)</li> <li>-Deliris</li> <li>-Certes alteracions mnèsiques</li> <li>-Modificació de la personalitat</li> <li>-Canvis en el llenguatge i l'escriptura</li> <li>-Símptomes somàtics</li> <li>-Símptomes catatònics</li> <li>-Síndrome aguda (com en els estats de malenconia, mania catatonia i altres)</li> </ul>

Més tard, Kurt Schneider va ser el primer que utilitzà uns criteris operacionals, dividint els símptomes en els de "primer rang", que serien els que indicarien que un pacient presentaria esquizofrènia en absència d'una malaltia somàtica concomitant, els de "segon rang", que

indicarien malaltia però que es podrien donar també en altres patologies, i els "síntomes per part de l'expressió" que indicarien esquizofrènia segons el context clínic (Taula 3).

Taula 3. Criteris de Kurt Schneider. Agafats de Colodrón (1990).

---

**Síntomes de primer rang**

- Sonorització del pensament
- Escotar veus que dialoguen entre elles
- Escotar veus que acompanyen amb comentaris els propis actes
- Vivències d'influència corporal
- Robatori del pensament i altres influències sobre el pensament
- Difusió del pensament
- Percepció delirant
- Tot allò viscut experimentat com fet o influenciat per altres en el camp del sentiment, les tendències i la voluntat

**Síntomes de segon rang**

- Altres errors sensorials
- Ocurrències delirants
- Perplexitat
- Distímies alegres i depressives
- Vivències d'empobriment afectiu
- Alguns altres

**Síntomes per part de l'expressió**

Actitud corporal, verbalització de les vivències, mímica, escritura, etc

---

D'aquí fins les recents formes de classificació internacional de les malalties mentals (Diagnosis Structured Manual-DSM i Clasificación Internacional de Enfermedades-CIE) i en aquestes, en els diferents manuals que s'han anat revisant, el concepte d'esquizofrènia ha anat variant, passant més ènfasi en el curs o en l'estat de la malaltia. Des del DSM-III i la CIE-8, s'utilitzen els criteris kraepelinians, quant a la duració dels símptomes i el curs de la malaltia. En les classificacions vigents a l'actualitat (DSM-IV-TR i CIE-10), continuen

utilitzant aquests criteris (Taula 4 i 5). Les principals diferències entre ambdós manuals és que la CIE-10 utilitza els símptomes de primer rang d'Schneider en la definició d'esquizofrènia i no inclou la noció de deterioració de Kraepelin ni els criteris corresponents a la deterioració de l'activitat social i laboral (Frances et al, 1997).

Taula 4. Criteris d'esquizofrènia de la classificació DSM IV-TR.

*A. Síntomes característics.* Dos (o més) dels següents, cadascun d'ells presents durant una part significativa d'un període d'un mes (o menys si s'ha tractat amb èxit).

- (1) Idees delirants
- (2) Al·lucinacions
- (3) Llenguatge desorganitzat
- (4) Comportament catatònic o greument desorganitzat

(5) Síntomes negatius

*B. Disfunció social/laboral:* Durant una part significativa del temps des de l'inici de l'alteració, una o més àrees importants d'activitat estan clarament per sota del nivell previ a l'inici del trastorn (o, quan l'inici és a la infància o adolescència, fracàs en arribar al nivell esperable de rendiment interpersonal, acadèmic o laboral).

*C. Duració:* Persisteixen signes continus de l'alteració durant almenys sis mesos. Aquest període de 6 mesos ha d'incloure almenys 1 mes de símptomes que compleixin el criteri A (o menys si s'ha tractat amb èxit) i pot incloure els períodes de símptomes prodròmics i residuals. Durant aquests períodes prodròmics o residuals, els signes de l'alteració poden manifestar-se només per símptomes negatius o per dos o més símptomes de la llista del Criteri A, presents de forma atenuada.

*D. Exclusió dels trastorns esquizoafectiu i de l'estat d'ànim.* El trastorn esquizoafectiu i el trastorn de l'estat d'ànim amb símptomes psicòtics s'han descartat per: 1) no hi ha hagut cap episodi depressiu, maníac o mixte concurrent amb els símptomes de la fase activa, o 2) si els episodis d'alteració anímica han aparegut durant els símptomes de la fase activa, la seva duració total ha estat breu en relació amb la duració dels períodes actiu i residual.

*E. Exclusió de consum de substàncies i de malaltia mèdica:* El trastorn no es deu als efectes fisiològics directes d'alguna substància.

*F. Relació amb un trastorn generalitzat del desenvolupament:* Si hi ha història de trastorn autista o de trastorn generalitzat del desenvolupament, el diagnòstic adicional d'esquizofrènia només es realitzarà si les idees delirants o les al·lucinacions també es mantenen durant almenys 1 mes (o menys si s'han tractat amb èxit).

Classificació del curs longitudinal:

- Episòdic amb símptomes residuals interepisòdics
- Episòdic sense símptomes residuals interepisòdics
- Continu
- Episodi únic en remissió parcial
- Episodi únic en remissió total
- Un altre patró no especificat
- Menys d'un any des de l'inici dels primers símptomes de la fase activa



Taula 5. Criteris d'esquizofrènia de la classificació CIE-10

<p><i>Síntomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Eco, robatori, inserció o difusió del pensament</li><li>2. Idees delirants de control, influència o passivitat, o idees delirants estranyes d'un altre tipus i percepció delirant</li><li>3. Al·lucinacions auditives que comenten la conducta del pacient, que discuteixen entre elles o amb un significat similar.</li><li>4. Idees delirants persistents d'un altre tipus que no són adequades a la cultura de l'individu o que són completament impossibles, com les d'identitat religiosa (...).</li><li>5. Al·lucinacions persistents de qualsevol modalitat, quan s'acompanyen d'idees delirants no estructurades i fugaces sense contingut afectiu clar, o idees sobrevalorades persistents, o quan es presenten a diari durant setmanes, mesos o permanentment.</li><li>6. Interpolacions o bloquejos en el curs del pensament, que donen lloc a un llenguatge divagatori, disgregat, incoherent o ple de neologismes.</li><li>7. Manifestacions catatòniques, tal com excitació, postures característiques o flexibilitat cèrea, negativisme, mutisme, estupor.</li><li>8. Síntomes "negatius" com apatia marcada, empobriment del llenguatge, embotament o incongruència afectiva. Ha de quedar clar que aquests símptomes no es deguin a depressió o a medicació neurolèptica.</li><li>9. Un canvi consistent i significatiu de la qualitat general d'alguns aspectes de la conducta personal, que es manifesten com a pèrdua d'interès, falta d'objectius, ociositat i aïllament social.</li></ol> <p><i>Pautes per al diagnòstic</i></p> <p>Presència com a mínim d'un símptoma molt evident o dos o més si són menys evidents de qualsevol dels grups de l'u al quatre; o símptomes d'almenys dos dels grups del cinc al vuit, que hagin estat clarament presents la major part del temps durant un període d'un mes o més. El símptoma 9 de la llista precedent s'aplica només a l'esquizofrènia simple i ha d'estar present almenys un any.</p> <p>El diagnòstic d'esquizofrènia no s'haurà de fer en presència de símptomes depressius o maníacs rellevants, a no ser que els símptomes esquizofrènics clarament s'iniciessin abans del trastorn afectiu. (...) Tampoc s'haurà de diagnosticar esquizofrènia en presència d'una malaltia cerebral manifesta o durant una intoxicació per substàncies psicotròpies o una abstinència de les mateixes.</p> <p><i>Formes d'evolució</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Contínua</li><li>-Episòdic amb dèficit progressiu</li><li>-Episòdic amb dèficit estable</li><li>-Episòdic amb remissió</li><li>-Episodi únic, remissió incompleta</li><li>-Episodi únic, remissió completa</li></ul>
--

Les modernes classificacions -CIE i DSM- han estat criticades per diversos autors, trobant-se tres problemes importants inherents als models psicopatològics de les psicosis: l'heterogeneïtat, la falta d'estabilitat i la comorbilitat (Cuesta i cols, 2003). S'han proposat al

llarg dels anys uns models clínics per poder millorar aquests problemes. De forma resumida, podem descriure els models que defineixen la simptomatologia positiva i negativa, ja sigui de forma categorial (Crow,1980), unidimensional bipolar (Andreasen i Olsen, 1982) o bidimensional (Kay, 1987). Després s'han descrit models on s'afegeix la dimensió desorganització (Peralta i cols, 1992), excitació (Peralta i Cuesta, 1994) o relacional (Strauss, 1974; Peralta i cols, 1994).

## **1.2. Definició de pronòstic**

L'altre punt important és definir què s'entén per pronòstic. El concepte de pronòstic a l'esquizofrènia és un fenomen complex perquè és una funció de diversos factors i el diagnòstic d'esquizofrènia és un predictor de només un poder limitat (Strauss i Carpenter, 1972). Wing (1988) va plantejar-se què era el pronòstic, afirmant la dificultat per definir de forma acurada i consistent el pronòstic clínic en l'esquizofrènia. Va concloure que hi ha quatre elements que independentment o alhora poden contribuir al pronòstic en l'esquizofrènia. Aquests elements serien: els símptomes productius, l'empitjorament cognitiu i negatiu, els desavantatges socials i les reaccions personals adverses.

En general, en els estudis realitzats es consideren com criteris: a) l'absència de símptomes psicòtics i b) adequats nivells de funcionament socio-laboral. En relació als nivells de funcionament socio-laboral, aquests es defineixen com a pronòstic funcional (per revisió, veure Green i cols, 2004).

## **2. ESTUDIS LONGITUDINALS SOBRE EL PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA**

Tenint en compte els aspectes abans comentats, en el metaanàlisi més important realitzat sobre el pronòstic de l'esquizofrènia, que comprèn 100 anys, Hegarty i col (1994) van trobar que només 40,2% dels pacients es consideraven millorats (si no presentaven símptomes psicòtics i tenien nivells de funcionament substancials) després d'un seguiment de 5,6 anys. També s'observava que quan s'utilitzaven criteris "amplis" d'esquizofrènia (que incloïen pacients maníac-depressius, psicosis involutives i altres trastorns) hi havia un major número de pacients amb millor pronòstic de la malaltia (46,5%) que quan s'utilitzaven criteris més "restringits" (criteris kraepelinians) (27,3%).

Respecte a l'evolució del pronòstic al llarg dels anys, hi hauria una millora del pronòstic després dels anys 1920s, que disminuirien després dels anys 1970s. Es pensa que això podria reflectir els tractaments més efectius, els canvis en els criteris diagnòstics o algun tipus de biaix (Hegarty et al, 1994). Es considera que el tractament aviat i consistent amb medicacions antipsicòtiques pot alterar favorablement el curs de l'esquizofrènia, inclús quan s'estudien els primers episodis psicòtics (Wyatt, 1991).

També Davidson i McGlashan (1997) en una revisió posterior sobre el pronòstic a l'esquizofrènia, que inclou els estudis publicats des de l'any 1988 a 1996, observen que en els estudis longitudinals a llarg termini hi destaca l'heterogeneïtat en el curs i el pronòstic de la malaltia. Així, d'un 21-57% dels subjectes tindrien un bon pronòstic, que aniria des de una deterioració moderada a la recuperació. En aquests estudis s'evidenciava que la

deterioració es produeix en els primers mesos després de l'inici, i es seguiria d'un *plateau* en el funcionament que posteriorment podria donar lloc o no a una millora gradual en el curs de la malaltia.

En un estudi de revisió sobre els estudis longitudinals realitzats en primers episodis psicòtics s'observà que 1/3 dels pacients que ingressen per primera vegada no recauen als dos anys de seguiment, pacients que són considerats de bon pronòstic (Ram et al, 1992).

Hi ha diversos factors que poden explicar la falta d'acord entre els estudis previs en les taxes de bon o mal pronòstic en l'esquizofrènia. Entre aquests factors s'inclourien la probable heterogeneïtat de l'esquizofrènia, l'ús de diversos sistemes diagnòstics, no tenir en compte l'impacte dels fàrmacs antipsicòtics i altres medicacions en les mesures de pronòstic i la falta d'operacionalització de les mesures d'avaluació (Breier i cols, 1991). Aquests autors també consideren que un altre factor que influiria en els estudis de pronòstic seria el grau de cronicitat previ a l'episodi índex. Els estudis amb mostres caracteritzades per un curs crònic a l'índex tindrien una major proporció de pacients amb mal pronòstic (Engelhardt i cols, 1982; McGlashan, 1984), mentre que les mostres caracteritzades per baixos nivells de cronicitat preíndex tindrien la tendència a tenir pronòstics més favorables (Strauss i Carpenter, 1977; Bland i Orn, 1978).

### **3. MARCADORS DE PRONÒSTIC A L'ESQUIZOFRÈNIA**

En relació amb el pronòstic, una de les característiques més importants és saber si hi ha marcadors del pronòstic de la malaltia, o sigui, indicadors que ens ajudin a establir el pronòstic un temps abans. Se sap que hi ha alguns marcadors clínics de pronòstic. Així, es considera mal pronòstic si hi ha un inici de la malaltia a la infantesa o adolescència (*very early onset* o *early onset*), si l'inici és insidiós, el llarg temps d'evolució de la malaltia, predomini de la simptomatologia negativa, mala adaptació premòrbida, baix quocient d'intel·ligència, sexe masculí, i la sobrecàrrega genètica familiar d'esquizofrènia (Bernardo i cols, 1999). Recentment, s'ha proposat la possibilitat de què els símptomes relacionats amb el cos, com les cenestopaties i la hipocondriasi també es relacionin amb un pronòstic desfavorable (Kobayashi i Kato, 2004). Pel contrari, es consideren marcadors de bon pronòstic, l'inici tardà de la malaltia, l'inici de forma aguda, amb desencadenants o estressors precipitants, ràpida resposta al tractament i curta duració de l'hospitalització (Ram i cols, 1992), elevat quocient d'intelligència, curt temps d'evolució de la malaltia, bona adaptació premòrbida, sexe femení, símptomes afectius i familiars amb trastorns afectius (Davidson i McGlashan, 1997).

McGlashan (1986) estudiant de forma retrospectiva els predictors de pronòstic segons fossin de pronòstic a curt, mig o llarg termini en una mostra de 163 pacients esquizofrènics troba que les dimensions que amb més poder predictiu s'associaven al pronòstic a curt termini (de 0 a 9 anys) eren les relacionades amb el funcionament premòrbid. En canvi, les variables associades al funcionament familiar eren les que més influïen a mig termini (de 10 a 19 anys) i les relacionades amb els antecedents familiars les que s'associaven al

pronòstic a llarg termini. Així, un bon funcionament premòrbid, absència de disfuncionalitat en la família i manca d'antecedents familiars d'esquizofrènia es relacionarien amb bon pronòstic de la malaltia, i el contrari amb mal pronòstic. McGlashan afirmava que els predictors de pronòstic a curt o llarg termini no han de ser necessàriament els mateixos, i si ho són, no han de tenir necessàriament el mateix poder predictiu. D'aquí que és molt important, segons ell, identificar clarament el període en que es vol establir el pronòstic en els estudis longitudinals i tenir cura en generalitzar la rellevància dels predictors identificats en el pronòstic "total".

Les variables clíniques i de la història clínica no són suficients per determinar quins pacients amb un episodi psicòtic agut es recuperaran, quins pacients necessitaran medicació de manteniment i quins pacients podrien estar bé sense medicació (Targum, 1983). Una disfunció psicobiològica significativa podria estar present en el moment del primer episodi psicòtic i la presència d'aquestes anormalitats podrien ser predictives de la resposta al tractament i del pronòstic (Lieberman i cols, 1992). Per això, més enllà dels factors clínics de bon pronòstic, s'han intentat identificar marcadors biològics de pronòstic, que podrien relacionar-se amb l'etiopatogènia o fisiopatologia de la malaltia. Aquests marcadors es repassen al següent apartat.

## 4. MARCADORS BIOLÒGICS DE PRONÒSTIC A

### L'ESQUIZOFRÈNIA

Aquests marcadors es poden agrupar principalment en tres àrees:

1. Neuroimatge
2. Neuroquímica
3. Neuropsicologia

#### 1. Neuroimatge.

- **Resonància magnètica estructural.** Destaquen els següents estudis:
  - Van Haven i col (2003). No varen trobar cap associació entre el volum de substància gris, blanca, volum cerebral total, cerebelar, del tercer ventricle i laterals i el pronòstic a dos anys, en pacients esquizofrènics amb un primer o segon episodi. El pronòstic era mesurat amb la subescala negativa de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), l'escala *Camberwell Assessment of Need* i l'escala *Groninger Social Disabilities Schedule*.
  - Buschbaum i cols (2003). Observaren una relació significativa entre el menor volum del putamen i mal pronòstic en pacients esquizofrènics. Amb la mateixa mostra, Brickman i cols (2004) reportaren que els pacients amb mal pronòstic tenen menors volums tant del tàlem global

com de les àrees talàmiques ventral; i posteriorment Mitelman i cols (2005) van descriure una relació entre els dèficit de substància gris al cingulat posterior i mal pronòstic. En aquests estudis es considerava mal pronòstic si els pacients complien els criteris de pronòstic de Kraepelin, descrits per Keefe i cols, 1987.

- **SPECT de receptors.**

- Pérez i cols (2003) van descriure en pacients esquizofrènics amb mal pronòstic, una ratio de receptors D2 en estriat/occipital elevada. El criteri de mal pronòstic s'establia si els pacients complien menys de 2 criteris d'entre els criteris de bon pronòstic del trastorn esquizofreniforme de la classificació DSM-IV. Ampliant la mostra de l'estudi anterior, Corripio i cols (2005) van descriure una associació entre la ratio de receptors D2 augmentada i pacients que als dos anys tenien el diagnòstic d'esquizofrènia. Aquests pacients eren els que tenien pitjor pronòstic segons l'escala d'Strauss-Carpenter (1972).

2. Neuroquímica . Entre d'altres marcadors, destaquen:

- TSD (Test de Supressió de Dexametasona)- Marcador estudiat sobretot en la dècada dels 1980s, tant en els trastorns afectius com en la esquizofrènia. Donava resultats controvertits. Coryell i Zimmerman



(1989) observaren que els pacients no supressors, amb nivells de cortisol elevats ( $\geq 6 \mu\text{g/dl}$ ) bassals, tenien una millor recuperació del seu trastorn psicòtic a l'any. La mostra era de pacients amb psicosi funcionals (s'excloïen els pacients maníacs) i els criteris de recuperació eren els següents: 8 o més setmanes consecutives sense deliris ni al·lucinacions i amb *insight* adequat.

- Test de TRH (hormona alliberadora de la TSH-tirotropina). Targum (1983) va observar en 21 pacients amb trastorn esquizofreniforme que aquells que tenien una disfunció del test de TRH o del TSD basal tenien un millor pronòstic als sis mesos. Aquest s'avaluava mitjançant l'escala *Global Assessment Scale* (GAS).
  
- Nivells d'àcid homovanílic (HVA) i de serotonina (5-HIAA) en líquid cefalorraquidi (LCR) (Wieselgren i Lindström, 1998). Varen descriure que els pacients esquizofrènics amb pitjor pronòstic als 5 anys del primer ingrés hospitalari, tenien nivells bassals d'HVA/5-HIAA més baixos que els de bon pronòstic. I d'aquests, els pacients que continuaven amb nivells baixos després del tractament neurolèptic, encara tenien pitjor pronòstic als 5 anys que els que tenien un quocient HVA/5-HIAA elevat. Es mesurava el pronòstic mitjançant l'escala de pronòstic de Straus-Carpenter.

### 3. Neuropsicologia.

La importància de la funció cognitiva com a mesura pronòstica ha estat reconeguda (Sharma, 1999). L'evidència entre la cognició i el pronòstic funcional dels pacients esquizofrènics es conclou en diverses revisions de la literatura (Green i cols, 1996, 2000 i 2004). Aquests treballs indiquen que hi ha una relació significativa entre alguns constructes cognitius com la memòria episòdica, memòria de treball, vigilància, funcions executives i el pronòstic funcional en l'esquizofrènia, encara que no es pot concloure fermement quins constructes cognitius estan més relacionats que els altres.

També s'ha constatat que els dèficit neurocognitius representen fins el 50% de la variança en el funcionament adaptatiu dels pacients esquizofrènics (Green i cols, 1996, Velligan i cols, 1997). De fet, Velligan i cols han remarcat que aquests dèficit neurocognitius eren factors predictius més potents del funcionament a la comunitat que la intensitat dels símptomes positius i negatius. De fet, Green (1996) reporta que cap estudi ha demostrat una correlació entre els símptomes psicòtics i el pronòstic funcional.

## **5. LA TEORIA DOPAMINÈRGICA DE L'ESQUIZOFRÈNIA**

De les teories contemporànies sobre l'esquizofrènia, la dopaminèrgica és la més duradora (Seeman i Kapur, 2000) i consistent en explicar la simptomatologia de l'esquizofrènia, encara que s'ha anat modificant al llarg del temps.

### 5.1. Evolució de la teoria dopaminèrgica de l'esquizofrènia

#### 1. La hiperdopaminèrgia com estat

La teoria dopaminèrgica fou proposada a principis de la dècada dels 1970's per diversos autors (Malyse, 1973; Meltzer i Stahl 1976) i postulava que l'esquizofrènia era el resultat d'una hiperactivitat del sistema dopaminèrgic, a partir de tres observacions: (1) l'antagonisme dopaminèrgic dels fàrmacs antipsicòtics (Carlsson i Lindqvist, 1963) (2) la producció de simptomatologia esquizofrènia-like per agonistes dopaminèrgics (Angrist i Gershon, 1970) i (3) la correlació de la potència antipsicòtica dels fàrmacs neurolèptics amb l'afinitat pels receptors D2 in vitro (Creese i cols, 1976).

Des de la formulació de la teoria dopaminèrgica s'han dut a terme estudis que han confirmat l'existència d'un estat hiperdopaminèrgic com l'augment de la densitat de receptors dopaminèrgics (DA), de concentració de dopamina i d'àcid homovanílic a regions subcorticals de cervells postmortem d'esquizofrènics comparats amb controls (per revisió veure Davis i cols, 1991) així com nivells elevats d'àcid homovanílic plasmàtic a esquizofrènics comparats amb controls (Pickar i cols, 1984, Garcia i cols, 1989). A més, els estudis realitzats mitjançant PET i SPECT per estudiar els receptors dopaminèrgics (DA)

han confirmat el bloqueig de receptors D2 com a mecanisme d'acció dels antipsicòtics (Parellada i cols, 1993).

La hiperdopaminèrgia cerebral no explica, però, la simptomatologia negativa de l'esquizofrènia (apatia, abúlia, alògia, aplanament afectiu) i, arran de diferents estudis realitzats en animals i humans, la hipòtesi dopaminèrgica es reformulà (Davis i cols, 1991), proposant que un estat hiperdopaminèrgic al circuit mesolímbic seria el causant de la simptomatologia positiva (idees delirants, al·lucinacions, excitabilitat, hostilitat), mentre que la hipodopaminèrgia al còrtex prefrontal (projeccions mesocorticals al còrtex prefrontal) explicaria els símptomes negatius i cognitius.

## 2. La hipodopaminèrgia prefrontal

En aquest sentit, hi ha diversos estudis que recolzen la hipodopaminèrgia prefrontal. Arnsten (1997) en una revisió d'estudis sobre la regulació catecolaminèrgica al còrtex prefrontal va concloure que hi havia evidències de què tant la insuficient o l'excessiva estimulació de receptors DA D1 com l'estimulació dels receptors DA D2 actuen en detriment de les funcions de còrtex prefrontal. A més, l'augment de flux cerebral provocat per l'administració dels agonistes dopaminèrgics amfetamina (Daniel i cols, 1991) i apomorfina (Daniel i cols, 1989) a esquizofrènics suggereix que la hipofrontalitat que presenten els esquizofrènics pot redreçar-se per l'augment d'activitat dopaminèrgica del còrtex prefrontal.

## 3. Nous models de la teoria dopaminèrgica

S'ha proposat que hi ha dos tipus d'alliberació dopaminèrgica a l'estriat: tònica i fàsica (Grace, 1991; Grace 1993). L'alliberació fàsica tindria lloc a partir de la dopamina

emmagatzemada en les varicositats axonals durant un potencial d'acció. És transitòria i afectaria selectivament a receptors situats a prop de la sinapsi. El nivell de dopamina al que es podria arribar dependria de l'activitat cel·lular i augmentaria quan les neurones alliberessin la dopamina en acúmuls (*bursts*). Estímuls rellevants podrien desencadenar aquesta activació. A més, el senyal de la dopamina fàsica podria finalitzar ràpidament quan fos recaptada per la terminal presinàptica i no donaria lloc a l'activació del mecanisme homeostàtic que regula la densitat de receptors postsinàptics.

En canvi, la dopamina d'alliberació tònica es mantindria a nivells estables a l'espai extrasinàptic extracel·lular i a aquests nivells hi contribuiria la dopamina alliberada per zones de l'axó no sinàptiques, remanents de l'alliberació sinàptica i seria afectada secundàriament per l'activitat cel·lular. Aquesta alliberació tònica seria regulada per aferències corticals prefrontals i podria desencadenar mecanismes homeostàtics compensatoris de receptors postsinàptics.

Moore i cols (1999) van integrar els coneixements sobre la transmissió dopaminèrgica tònica i fàsica amb la psicopatologia de l'esquizofrènia, adaptant novament la hipòtesi dopaminèrgica. Així, una disminució de l'alliberació de dopamina tònica dels *input* del còrtex prefrontal i temporal al nucli accumbens donaria lloc al dèficit en l'atenció selectiva i planificació motora, així com als símptomes negatius de la malaltia. En canvi, un augment a l'alliberació fàsica de la dopamina a nivell dels circuits mesocorticolímbics donaria lloc als símptomes psicòtics o positius de la malaltia.

Un esquema de l'evolució de la hipòtesi dopaminèrgica des de la seva formulació es pot veure a la figura 1.

Figura 1. Esquema de l'evolució de la hipòtesi dopaminèrgica.

1970's	DOPAMINA CEREBRAL	<u>PSICOSI</u>
1990's	DOPAMINA MESOLÍMBICA DOPAMINA PREFRONTAL	<u>SÍMPTOMES POSITIUS</u> <u>SÍMPTOMES NEGATIUS</u>
1999	DOPAMINA FÀSICA A AMIGDALA I N. ACCUMBENS	<u>S. POSITIUS</u>
	DOPAMINA TÓNICA A HIPOCAMP, CORTEX PREFRONTAL I N. ACCUMBENS	<u>S. NEGATIUS</u> <u>DÉFICIT COGNITIUS</u>

## **6. EL SISTEMA DOPAMINÈRGIC I LES SEVES FUNCIONS**

### 6.1. Els nuclis i les vies dopaminèrgiques

Les neurones dopaminèrgiques es distribueixen en quatre sistemes:

1-Mesolímbic. S'inicia al cos cel·lular de l'àrea tegmental ventral i es projecta fins el nucli accumbens, el nucli olfactori, els nuclis de l'estria terminal, l'amígdala, els nuclis septals laterals i àrees límbiques del nucli estriat.

2-Nigroestriat, que projecta des de la substància negra fins els ganglis basals (caudat i putamen).

3-Túberoinfundibular, que projecta des de l'hipotàlem (nucli arcuat i àrea periventricular) al infundíbul i la hipòfisi anterior. Es relaciona amb la regulació de l'hormona prolactina, doncs la dopamina inhibeix la secreció d'aquesta hormona de la hipòfisi anterior.

4-Mesocortical, que projecta des de l'àrea tegmental ventral al córtex prefrontal, entorrinal i el cingulat anterior. Es relaciona fonamentalment amb funcions que inclouen la planificació motora, l'aprenentatge contextual i per recompensa el processament de la informació temporal i aspectes executius de l'atenció com el canvi en la direcció de l'atenció (*attentional set-shifting*) i la memòria de treball (*working memory*).

### 6.2. Els receptors dopaminèrgics

Els receptors dopaminèrgics coneguts fins l'actualitat són cinc i s'agrupen en dues famílies:

1)D1-D5, que actuen a través de l'adenilciclasa fosforilant proteïnes i 2)D2-D3-D4, on els receptors D2 inhibeixen l'activitat d'aquest enzim. Encara no s'ha identificat els segons missatgers que utilitzen els receptors D3-D4. Respecte a la seva localització, els receptors

D1-D2 es troben als nuclis caudat i putamen i només els D2 es troben a la substància negra. Els receptors D3 es sintetitzen a les neurones del nucli accumbens. En canvi, els D1-D4 ho fan al còrtex frontal i hipocamp, mentre que els D5 són sintetitzats a l'hipocamp selectivament. Els receptors D1-D2-D4 també són sintetitzats a l'amígdala (Byrne et al, 1999).

### 6.3. Les funcions de la dopamina cerebral

Les principals funcions en les que està implicada la dopamina cerebral es poden veure a la taula 6.

Taula 6. Funcions de la dopamina cerebral

- Procesament de la informació temporal
- Aprenentatge contextual
- Aprenentatge per recompensa
- Planificació motora
- Aspectes executius de l'atenció (canvis en la direcció de l'atenció, memòria de treball)
- Activitat motora
- Inhibició de la secreció de prolactina a la hipòfisi anterior

A més, s'ha qualificat el paper de la dopamina com el d'un "conductor cerebral" en relació a l'organització del comportament. La dopamina podria adaptar el comportament en relació als canvis perceptius que es donen a l'ambient (Nieoullon i Coquerel, 2003).

### 6. 4. La dopamina i els seus metabolits

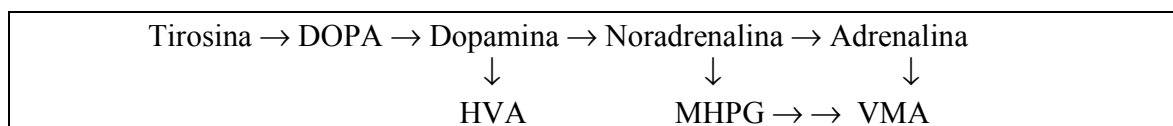
La dopamina és una catecolamina, i a les neurones catecolaminèrgiques i dopaminèrgiques, és sintetitzada a partir de l'aminoàcid tirosina, que és recaptat per un mecanisme actiu des



de la circulació i passa a dihidrofenilalanina (DOPA), utilitzant com a enzim la tirosina hidroxilasa, que és l'enzim limitant de la formació de catecolamines. La DOPA passa a dopamina mitjançant l'acció d'una descarboxilasa, enzim que no és específic de les neurones catecolaminèrgiques. Així doncs, un cop s'ha format DOPA, la dopamina pot formar-se en diversos teixits de l'organisme. Però essencialment, els llocs on es pot formar dopamina és allà on hi ha l'enzim tirosina hidroxilasa.

La dopamina es metabolitza a àcid dihidrofenilacetoacètic (DOPAC) i àcid homovanílic (HVA). L'enzim que catalitza la reacció de dopamina a HVA és una monoaminoxidasa (MAO)(Figura 2). L'HVA és el metabolit més important de la dopamina als humans (per revisió, Amin et al, 1992).

Figura 2. Principals etapes del metabolisme de les catecolamines.



DOPA: dihidrofenilalanina; HVA: àcid homovanílic; MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; VMA: àcid vanililmandèlic.

La dopamina es pot sintetitzar, doncs, a totes aquelles cèl·lules que contenen la tirosina hidroxilasa i aquestes són: les neurones dopaminèrgiques, les neurones noradrenèrgiques i la medul·la adrenal.

## 7. L'ACID HOMOVANÍLIC

L'àcid homovanílic (HVA) és el principal metabolit de la dopamina. A les neurones dopaminèrgiques, la dopamina contribueix en la seva totalitat a formar HVA com a metabolit. En canvi, a les neurones noradrenèrgiques (NA) i a la medul·la adrenal, la dopamina s'utilitza també com a precursor a la síntesi d'altres catecolamines. Tot i això a les neurones NA una part de dopamina no s'utilitza, metabolitzant-se a HVA, mentre que a la medul·la adrenal gairebé tota la dopamina s'usa per sintetitzar catecolamines (Dalmaz i cols, 1985).

En resum, l'HVA endògen pot derivar tant de les neurones dopaminèrgiques com de les noradrenèrgiques, havent-se estimat que la contribució al *pool* del que deriva de les neurones DA és al voltant d'un 30% (Amin i cols, 1995).

A més, pot haver-hi una contribució exògena d'HVA a partir de la dieta, on es poden ingerir precursors com la DOPA y la dopamina.

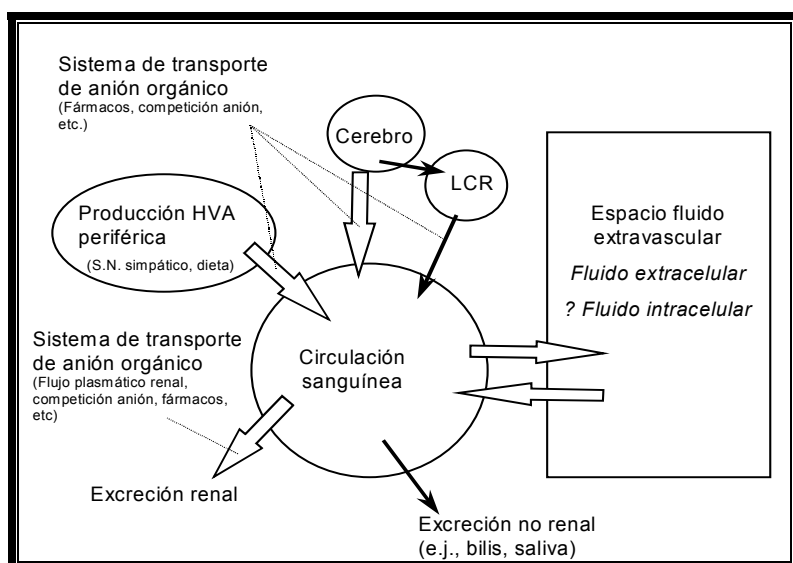
### 7.1. Cinètica i vies d'excreció de l'HVA

L'HVA és un compost acídic que presenta certa dificultat per creuar les barreres biològiques. Les atravesa mitjançant un mecanisme transportador d'anions orgànics, competint amb d'altres anions. Es pot veure afectada la concentració de l'HVA dependent d'anions o de fàrmacs que utilitzin el mateix transportador, com p.ex.: els fàrmacs inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (IRSS).

L'HVA té una vida mitja d'aproximadament una hora (Anggard, 1974). S'excreta principalment per via renal (Miller i cols, 1987), encara que també es possible l'excreció

biliar (Goldstein i cols, 1991), per llàgrimes (Martin i Brennan, 1993) i saliva (Drebing i cols, 1989) (Figura 3).

Figura 3. Representació esquemàtica del moviment de l'HVA pels fluids corporals. Adaptat d'Amin i cols, 1992.



## 7.2. Tipus de mesures d'HVA

L'HVA és un marcador de la dopamina presinàptica. Es pot mesurar als fluids corporals [líquid cefalorraquidi (LCR), plasma, orina, etc.] i aquestes mesures es consideren útils en l'estudi de la dopamina cerebral (Amin i Friedhoff, 1997).

### 7.2.1. Líquid cefalorraquidi

Mesurar l'HVA en LCR presenta dos problemes fonamentals: primer les dificultats per obtenir el LCR mitjançant punció lumbar i segon, que només una regió cerebral contribueix

en l'HVA del LCR; en canvi; gairebé el 90% del HVA cerebral passa directament a la circulació sanguínia (Amin i cols, 1992).

### 7.2.2. Orina

Com que la majoria de l'HVA es creu que s'excreta a l'orina, la mesura de la taxa d'excreció d'HVA urinària podria ser útil en estimar la producció d'HVA. Les taxes d'excreció es podrien expressar per unitat de temps (p.ex. 12 ó 24 hores), recollint mostres d'orina durant hores. També es podrien expressar com HVA per miligram de creatinina excretada en orina (Amin i cols, 1992). Els principals avantatges de la mesura d'HVA en orina són que no es dolorosa ni invasiva. En canvi, el principal desavantatge és que recollir orina durant hores requereix de la col·laboració dels pacients. Aquesta col·laboració en l'obtenció de la mostra pot presentar dificultats en pacients psicòtics aguts (Amin i Friedhoff, 1997).

### 7.2.3. Plasma

L'HVA plasmàtic (HVAp) és la mesura més utilitzada tant per la seva fàcil accessibilitat com per la important contribució de l'HVA cerebral a la sang perifèrica. Com que es poden obtenir fàcilment mesures d'HVAp es poden estudiar els canvis ràpids que tenen lloc en la producció d'HVA en resposta a diversos estímuls (Amin i cols, 1992).

El principal desavantatge és que a la contribució de l'HVAp a part de les neurones dopaminèrgiques centrals, també hi participen altres fonts com les neurones noradrenèrgiques i la dieta.

## 7.3. Consideracions metodològiques al mesurar l'HVAp

### 1-Minimitzar l'HVA derivat d'altres fonts extracerebrals

Hi ha que tenir en compte tant l'HVA que pot derivar d'una font exògena (dieta) com endògena (neurones NA perifèriques).

### **1.1. Font exògena**

Una dieta rica en precursors d'HVA (DOPA, dopamina) pot contribuir de forma significativa en la concentració d'HVAp. El dejuni durant 14 hores s'ha observat que minimitza la influència de la dieta a l'HVA (Davidson et al, 1987).

### **1.2. Font endògena**

Com una part de l'HVAp procedeix de les neurones noradrenèrgiques, alguns autors han proposat mesurar el metabolit de la NA, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol a plasma (MHPGp), alhora que l'HVAp. Així si el MHPGp variés en el mateix sentit que l'HVAp, voldria dir que aquest últim procediria fonamentalment de neurones noradrenèrgiques. En canvi, si variessin en sentits oposats, implicaria que l'HVAp derivaria principalment de les neurones dopaminèrgiques.

## 2. Eliminació de l'HVA

Les concentracions d'HVAp poden estar parcialment determinades per la seva eliminació. A l'interpretar dades d'HVAp, doncs, s'hauria de tenir en compte si les concentracions d'HVAp podrien relacionar-se amb la variança associada a l'excreció d'HVA renal (Amin i Friedhoff, 1997). Així hi hauria que tenir en compte la funció renal dels pacients alhora de comparar nivells d'HVAp.

## 3. Mesures d'HVAp múltiples

Com les concentracions d'HVAp són dinàmiques i poden fluctuar, obtenir més d'una mesura i utilitzar la mitja dels valors podria augmentar l'estabilitat de les mesures de HVAp en els estudis clínics (Amin i Friedhoff, 1997).

## 4. Variació diurna

S'ha observat que l'HVAp té una variació circadiana, amb un pic de les concentracions a primera hora del matí i les més baixes a primera hora del migdia (Davidson i Davis, 1988).

Per això s'ha de tenir cura en el moment de l'analítica. Una de les mesures per minimitzar la variació circadiana és fer les analítiques sempre a la mateixa hora del dia (Amin i cols, 1997).

### 5. Exercici

L'activitat física extenuant augmenta els nivells d'HVAp (Kendler i cols, 1983), associat a què l'exercici agotador s'associa a un augment de l'activitat dopaminèrgica estriatal (O'Neill i Fillenz, 1985) i a l'activitat simpàtica perifèrica. En canvi, l'activitat física lleugera com estar dempeus o caminar durant un breu període de temps no s'ha associat a un augment significatiu dels nivells d'HVAp (Davidson i cols, 1987a).

### 6. Fumar

La nicotina augmenta el metabolisme de la dopamina cerebral de forma lleu (Yoshida i cols, 1983). Tot i això és desitjable controlar el fumar en els estudis sobre l'HVAp (Amin i Friedhoff, 1997), encara que fumar una o dues cigarretes no afecta de forma significativa als nivells d'HVAp (Davidson i cols, 1987a).

## **Altres mesures proposades per augmentar la validesa dels resultats de l'HVAp**

Apart de tenir en compte els punts mencionats anteriorment, en la literatura també s'han proposat altres mesures per tal de què l'HVAp pugui augmentar el seu valor com a mesura indirecta de la dopamina cerebral. Principalment aquestes mesures són:

### 1. Debrisoquina

La debrisoquina és una substància semblant a la guanetidina, que s'ha utilitzat en diversos països com a antihipertensiu. Actua inhibint l'enzim monoaminoxidasa (MAO) a nivell perifèric, perquè és incapaç d'atravesar la barrera hematoencefàlica (Maas i cols, 1985). El mecanisme d'acció consisteix en inhibir l'enzim

que deamina la dopamina i la noradrenalina, i com no es metabolitzen, augmenten la seva concentració i produeixen, per feedback negatiu, una inhibició de la tirosina hidroxilasa i una disminució de la producció de dopamina i noradrenalina a nivell perifèric. La debrisoquina podria, per tant, eliminar la producció d'HVA que no prové del SNC. Així, els nivells d'HVAp reflectirien directament els canvis en l'activitat dopaminèrgica cerebral (Miller i cols, 1997).

Però, a la pràctica, no s'arriba a inhibir completament la producció d'HVA perifèric amb debrisoquina, i no es coneixen exactament les causes (Miller i cols, 1997). Altres problemes que suposen administrar debrisoquina són: 1) la seva metabolització hepàtica, el que podria augmentar el seus nivells en les malalties del fetge, 2) moltes substàncies poden inhibir o induir el sistema d'enzims hepàtics, amb el que també es modificarien els nivells de la debrisoquina i 3) requereix que el pretractament amb debrisoquina abans de mesurar l'HVAp duri uns cinc dies. Totes aquestes variables podrien fer més complicat el realitzar estudis amb pacients esquizofrènics.

D'altra banda, en els estudis clínics realitzats per mesurar HVAp en pacients que estaven en tractament amb debrisoquina es conclou, en la revisió de Miller i cols (1997), que la magnitud de les diferències en els nivells d'HVAp entre les distintes condicions (amb o sense debrisoquina) i grups (pacients esquizofrènics i controls) no s'afecta pel tractament amb debrisoquina.

## 2. 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)

Malgrat el tractament amb debrisoquina, encara es formen quantitats d'HVAp residuals procedents de neurones noradrenèrgiques perifèriques (Hovevey-Sion i cols, 1989). Kopin i cols (1988a) van proposar un model per poder augmentar la certesa de què l'HVAp procedís del SNC. Aquest model es basa en què el metabolisme de la noradrenalina neuronal

contribueix en la formació de metabolits de la dopamina com l'HVA i en metabolits de la noradrenalina com el MHPG. Consistia en mesurar al mateix temps que l'HVAp el MHPGp en plasma, en subjectes tractats amb debrisoquina. S'utilitzaria una regressió logística per eliminar estadísticament l'HVAp associat al MHPGp (voldria dir que provindria de neurones noradrenèrgiques) i la resta d'HVAp provindria, llavors, del SNC. Les mesures d'HVAp i MHPGp es trassarien com a mesura una de l'altre, amb l'HVA a l'eix de les y, i el MHPG a l'eix de les x. Com els dos metabolits sembla que disminueixen en una línia recta, es podria aplicar l'estadístic regressió lineal i una línia de regressió que descriuria la relació entre l'HVAp i el MHPGp s'extrapolaria fins al valor 0 de l'eix x (intercepció y). Així el nivell d'HVAp independent de l'MPHG (al nivell d'MPHG amb valor "0") s'ha suggerit que ens donaria l'index d'HVAp format al SNC o l'index dopaminèrgic central (Central Dopaminergic Index-CDI). Utilitzant aquest model, Kopin i cols (1988a) estimen que en primats un 25 % de l'HVAp s'origina de les neurones dopaminèrgiques centrals. En humans, s'ha reportat un 25% (Koplin, 1988b) i un 30 % (Amin i cols, 1995) d'HVAp de SNC amb aquest mètode.

Les limitacions més importants d'aquest model són que es requereix que els subjectes tinguin unes condicions molt controlades quant a dieta, fumar, exercici i medicacions durant més d'una setmana, i això és difícil, particularment per pacients psicòtics (Amin i cols, 1995).



## **8. ESTUDIS CLÍNICS DE L'HVAp EN L'ESQUIZOFRÈNIA**

Els estudis clínics de l'HVAp en l'esquizofrenia es poden agrupar, segons els objectius de l'estudi, en:

1. Estudis que comparen pacients esquizofrènics i controls sans
2. Estudis de correlació clínica
3. Estudis sobre el mecanisme d'acció dels fàrmacs antipsicòtics
4. Estudis de resposta al tractament
5. Estudis sobre el pronòstic

### **8.1. Estudis sobre pacients esquizofrènics i controls**

Aquest tipus d'estudis foren els primers a realitzar-se, amb l' objectiu d'establir si hi havia diferències entre esquizofrènics crònics i controls sans. Davidson i Davis (1988) van trobar menors nivells d'HVAp en pacients esquizofrènics crònics refractaris a tractament que en controls sans, encara que els que presentaven un pitjor estat clínic tenien nivells d' HVAp més elevats. En canvi, estudis més recents on també s'inclouen controls (Kim i cols, 2000) han observat nivells d'HVAp significativament més elevats en pacients (homes esquizofrènics i sense medicació durant sis setmanes) que en controls. En un altra estudi, Ramchand i Hemmings (1992) van descriure que els pacients esquizofrènics sense tractament tenien una tendència a tenir els nivells d'HVAp significativament més elevats comparats amb pacients esquizofrènics tractats, familiars de primer grau sans i controls. En aquesta línia, Sumiyoshi i cols (1997) en una mostra àmplia de pacients esquizofrènics

sense tractament no varen trobar diferències amb controls respecte a l'HVAp quan considerava tots els pacients; en canvi, al dividir la mostra per sexes, les pacients presentaven nivells més elevats d'HVAp que les seves controls i que els homes esquizofrènics. Zhan i cols (2001) també observaren una tendència a nivells d' HVAp més elevats en les dones esquizofrèniques respecte els homes i els controls. Aquestes diferències per sexes podrien estar influïdes per l'augment del recanvi de la dopamina produït per l'estradiol (Pasqualini i cols, 1995).

Respecte a l'edat dels pacients, el nostre grup ha descrit que no existeixen diferències entre els pacients amb esquizofrènia d'inici aviat (abans dels 20 anys d'edat) i els d'inici en l'edat adulta respecte els nivells d'HVAp basal, abans d'iniciar qualsevol tractament antipsicòtic (Baeza i cols, 2003).

## **8.2. Estudis de correlació clínica**

Aquests estudis han tractat d'establir una relació entre:

- a) la gravetat de la simptomatologia i els nivells d'HVAp en pacients aguts
- b) l'abandonament del tractament en pacients estables, les recaigudes i el canvi en els nivells d'HVAp
- c) Les diferents síndromes de la malaltia (positiva, negativa, deficitària) i els nivells d' HVAp

### **8.2.1. Estudis sobre gravetat clínica**

S'ha observat que els pacients amb més gravetat clínica (mesurada amb les escales *Clinical Global Impression* (C.G.I)(Guy, 1976) i la *Brief Psychiatric Rating Scale* (B.P.R.S.) (Overall i Gorham, 1962) presentaven uns nivells d'HVAp més elevats (Davis i cols, 1985;

Pickar i cols, 1986; Davidson i Davis, 1988; Maas i cols, 1988). Aquesta troballa seria consistent amb el paper de la dopamina com a moduladora de la simptomatologia de l'esquizofrènia (Stern i cols, 1997).

En canvi, hi ha estudis que no troben aquestes correlacions positives (Chang i cols, 1990; Javaid i cols, 1990; Mazure i cols, 1991). La discrepància en aquestes troballes podria atribuir-se principalment a diferències en les poblacions de pacients i en els mètodes per avaluar els símptomes (Chang i cols, 1990). S'hauria d'afegir, a més, que hi ha estudis que inclouen a més de pacients esquizofrènics altres trastorns psicòtics, p.ex. el de Mazure i cols, 1991.

### **8.2.2. Estudis sobre recaigudes**

S'ha descrit que en pacients esquizofrènics estables que estaven en tractament antipsicòtic, quan aquest es retirava i s'exacerbaven símptomes de la malaltia, els nivells d'HVAp augmentaven respecte a l'estat basal (en tractament i estables) (Davidson i cols, 1991). En un altre estudi, Kelley i cols (1999) descriuen el mateix augment en els nivells d'HVAp en pacients que empitjoren la seva psicosi al retirar's-hi el tractament amb haloperidol. També s'ha descrit pel nostre grup de recerca un augment dels nivells d'HVAp en pacients que recauen mentre estan en tractament amb risperidona (Baeza i cols, 2004).

### **8.2.3. Estudis sobre síndromes clíniques**

La teoria dopaminèrgica clàssica recolzaria la idea de què els pacients amb un predomini dels símptomes positius tindrien uns nivells d'HVAp més elevats, el que van reportar Pickar i cols, 1986; Maas i cols, 1988 i Davidson i cols, 1988. Aquests estudis van estar realitzats amb mostres de pacients esquizofrènics crònics.

En canvi, en diversos estudis s'ha relacionat nivells més elevats d'HVAp en pacients amb més símptomes negatius (Labarca i cols, 1993; Bernardo i cols, 2003) i amb determinats símptomes negatius (anhedònia i associabilitat) (Zhang i cols, 2001).

Les mostres de pacients d'aquests estudis eren: primers episodis esquizofrènics que no havien pres mai medicació (Labarca i cols, 1993; Bernardo i cols, 2003) o una barreja de pacients esquizofrènics naive i d'altres amb un període sense medicació (Zhang i cols, 2001).

També s'ha reportat una associació de nivells elevats d'HVAp en pacients amb síndrome deficitària (Nibuya i cols, 1995). Aixímateix, els pacients amb síndrome deficitària varen presentar diferent resposta de l'HVAp al tractament amb bromperidol (Suzuki i cols, 1996).

En un altre estudi també s'ha observat que els pacients amb símptomes negatius no presentaven l'augment d'HVAp associat a l'inici del tractament amb neurolèptics i que tampoc mostraven la posterior disminució (Davila i cols, 1988).

A diferència d'això, Ribeyre i cols (1994) observaren menors nivells d'HVAp en pacients deficitaris, encara que el tamany de la mostra era reduït (n=16) i els pacients eren esquizofrènics crònics clínicament estables durant els darrers dotze mesos.

En resum, aquests resultats podrien indicar que en els pacients amb un predomini de la simptomatologia negativa-deficitària, existiria una disregulació del sistema dopaminèrgic que explicaria la diferent resposta als fàrmacs antipsicòtics, tant típics com atípics. Així, aquests pacients que no serien responedors als antipsicòtics tindrien una disminució de l'alliberació de dopamina mantinguda o una alliberació de dopamina tònica (Grace, 1991)

### **8.3. Estudis sobre el mecanisme d'acció dels fàrmacs antipsicòtics**

Quan s'administra un fàrmac antipsicòtic típic, es produeix un bloqueig dels receptors dopaminèrgics presinàptics que duu a un augment compensatori de la síntesi i alliberació de dopamina, pel que augmenten els nivells d'HVAp, produint-se posteriorment una adaptació a aquest bloqueig a l'arribar a la despolarització de la membrana, amb la consegüent disminució dels nivells d'HVAp (Davila i cols, 1997). S'ha demostrat que l'administració repetida d'antipsicòtics típics durant al menys dues setmanes es necessari per tal d'obtenir una despolarització màxima (Bunney, 1988), i per tant una disminució de l'activitat dopaminèrgica adequada.

A diferència dels antipsicòtics típics, la clozapina presenta una diferent resposta dopaminèrgica. Des de l'inici del tractament, l'HVAp disminueix en els pacients responedors a clozapina. Això podria deure's al dèbil bloqueig que realitza sobre els receptors DA D2 (Green et al, 1997) i a l'acció sobre altres receptors com els DA D4 (Van Tol i cols, 1991). També podria relacionar-se amb un augment de la dopamina prefrontal durant el tractament amb clozapina (Meltzer, 1991), que produïria una inhibició de la dopamina presinàptica a nivell mesolímbic (Weinberger, 1987).

### **8.4. Estudis de resposta al tractament**

#### **8.4.1. Segons l'antipsicòtic**

Segons l'antipsicòtic utilitzat, existeixen estudis de resposta a l'haloperidol, perfenazina, flufenazina, risperidona i clozapina.

#### 8.4.1.1. Haloperidol

S'ha descrit que els nivells bassals d'HVAp són més elevats en els pacients que responen a l'haloperidol als 10 dies (Bowers, 1991), quatre (Bowers i cols, 1984; Galinowski i cols, 1998), i vuit setmanes de tractament (Kim i cols, 2000). D'altra banda, els pacients responedors presentaven una disminució dels nivells d'HVA a les cinc setmanes de tractament amb haloperidol (Davidson i cols, 1991b).

#### 8.4.1.2. Perfenazina

Mazure i cols (1991) van descriure que els pacients psicòtics que responien a aquest antipsicòtic després de deu dies de tractament tenien nivells més elevats d'HVAp bassals i la resposta al tractament s'associava a la disminució de l'HVAp.

#### 8.4.1.3. Flufenazina

També disminueixen nivells alts previs d'HVAp després del tractament amb flufenazina (Pickar i cols, 1986).

#### 8.4.1.4. Risperidona

En l'únic estudi trobat a la literatura sobre pacients tractats amb risperidona i HVAp, Yoshimura i cols (2003) observaren que els pacients que responien a aquest fàrmac a les dues setmanes de tractament eren els que tenien nivells bassals més elevats d'HVAp. El estudi es va realitzar amb 34 pacients amb un primer episodi agut d'esquizofrènia que no havien pres abans antipsicòtics. Es van considerar responedors els pacients que havien millorat en un 50% o més les puntuacions de la PANSS-P. En aquest estudi hi hauria que tenir en compte que d'entre els 34 pacients, dos van ser diagnosticats d'esquizofrènia residual, el que representa una diferència respecte a la resta de la mostra, amb simptomatologia aguda positiva.

#### 8.4.1.5 Clozapina

S'ha descrit que els nivells d'HVAp bassals prediuen la resposta al tractament en una mostra de 8 pacients esquizofrènics sense tractament que foren tractats amb clozapina (Green i cols,1997).

En resum, malgrat els diferents antipsicòtics emprats, els pacients responedors a la medicació presenten nivells bassals d'HVAp més elevats que els no responedors.

#### **8.4.2. Segons el patró de canvi de l'HVAp**

Green i cols (1993) reportaren que l'augment de l'HVAp seguit d'una disminució en aquests nivells era un bon predictor de resposta al tractament. També s'ha descrit que una disminució gradual de l'HVAp des dels moment basal era indicador de bona resposta i que un augment transitori ho seria de mala resposta (Chang i Hwu, 1997). Aquest patró es basava en un seguiment de sis setmanes, amb mesures d'HVAp setmanals. En aquest sentit, Green i cols (1997) també van reportar que el percentatge de disminució d'HVAp entre les setmanes 2 i 8 de tractament, s'associava a una bona resposta clínica a les 12 setmanes. D'altra banda, Duncan i cols (1993) també van observar que els pacients responedors presentaven un augment d'HVAp a les 24 hores d'iniciar el tractament amb haloperidol, i després una disminució ale setmana 6, amb nivells inferiors a l'HVAp pretractament.

#### ***Problemes dels estudis de resposta al tractament***

Les principals dificultats que es troben a l'hora d'analitzar els estudis de resposta al tractament són :

- a) les mostres de pacients, que poden incloure pacients esquizofrènics crònics, primers episodis esquizofrènics o pacients amb trastorns psicòtics, el que inclou el trastorn bipolar, esquizoafectiu, etc.
- b) els criteris de resposta al tractament varien en els diferents estudis en relació a les escales, ja sigui al tipus d'escala emprada (BPRS, CGI., PANSS-P, etc) com en el percentatge de millora requerit per parlar de bona resposta al tractament (disminució del 20%, 33%, 50%, etc.)
- c) les diferències en el temps d'avaluació (2, 4, 8, 12 setmanes, etc.).

### **8.5. Estudis sobre el pronòstic**

Respecte el significat pronòstic de l'HVAp, Baker i cols (1991) troben nivells d'HVAp més elevats després de 2-3 setmanes sense medicació en esquizofrènics crònics que tenen un pitjor pronòstic als 2 anys de seguiment, basant-se aquest en si estaven institucionalitzats (mal pronòstic) o vivien en dispositius ambulatoris (bon pronòstic).

Un altre estudi on es mesura HVA però a nivell de líquid cefalorraquidi és el de Wieselgren i Lindstrom (1998), ja mencionat anteriorment. En aquest treball s'estudiaven els nivells a LCR d'HVA i 5-HIAA i la seva relació en una mostra de 90 pacients esquizofrènics i 47 controls sans. No hi ha dades significatives respecte el pronòstic al primer i tercer any. En la submostra de pacients amb un primer episodi i mai tractats, els nivells baixos d'HVA/5-HIAA es donaven als pacients amb pitjor pronòstic (Taula 7).



Taula 7. Característiques principals dels estudis amb HVA com a marcador pronòstic

<b>Autors</b>	<b>Mesura HVA</b>	<b>Mostra</b>	<b>Medicació</b>	<b>Mesura de pronòstic</b>	<b>Moment avaluació pronòstic</b>	<b>Resultat</b>
Baker i col, 1991	Plasma	SCZ crònics	Diverses	Ingrés crònic	2 anys	Pitjor pronòstic si HVA elevat
Wieselgren i Lindström, 1998	LCR	SCZ crònics (40) i PES (50)	Diverses	Escala Strauss- Carpenter	1,3 i 5 anys	Pitjor pronòstic als 5 anys si baix HVA/5- HIAA

LCR: líquid cefalorraquidi; SCZ: esquizofrènic; PES: primers episodis esquizofrènic

***Problemes dels estudis on es mesura el pronòstic***

- a) El realitzar estudis retrospectis, perquè la fiabilitat de les dades disminueix.
- b) El considerar criteri de bon o mal pronòstic l'estar institucionalitzat o viure a la comunitat, perquè depèn d'altres variables a part de la gravetat de la malaltia, com pot ser les característiques de la família del pacient.

c) L'incloure a la mostra pacients crònics i primers episodis, perquè poden interferir en els resultats i crear un biaix degut als pacients amb menor temps d'evolució de la malaltia o a l'haver estat tractats anteriorment.

### **8.6. Dificultats en la interpretació de resultats en estudis clínics on es mesura l'HVAp**

En general, haurien de considerar-se algunes variables quan s'analitzen els diferents resultats dels estudis realitzats mesurant nivells d'HVAp.

1-Les tècniques per a mesurar els nivells d'HVA són complexes, pel que poden existir petites diferències entre diversos equips per aquesta elevada dificultat. S'han descrit a la literatura nombrosos mètodes diferents per analitzar els nivells d'HVA a plasma (Fri i cols, 1974; Bacopoulos i cols, 1978; Chang i cols, 1983; Javaid i cols, 1983; Gerhard i cols, 1986; Gupta i Whelson, 1992; Aymard i cols., 1995; Yeung i cols, 1996; Sumiyoshi, 1997), que potser podrien donar lloc a algunes petites diferències quant a aquests nivells.

2-L'àcid homovanílic és una amina que s'influència per múltiples factors, com ja hem senyalat anteriorment, pel que les determinacions han de realitzar-se en idèntiques condicions per tal de disminuir aquesta variabilitat, el que de vegades és difícil d'aconseguir-se.

3-Les mostres en molts estudis inclouen tant pacients crònics, amb llarg temps d'evolució de la malaltia i de tractament amb antipsicòtics, com pacients amb primers episodis i sense tractament antipsicòtic anterior.

4-En la majoria d'estudis les mostres de pacients reben tractaments heterogenis (a excepció dels estudis de resposta a un determinat fàrmac).

5-La definició de símptomes i l'ús de diverses escales psicopatològiques segons els estudis podrien també influir en la variabilitat de resultats

6-En els estudis de pronòstic els estudis són escassos, les formes de mesurar el pronòstic són heterogènies i el temps en què es mesura també.

## **9. DOPAMINA I FUNCIONS COGNITIVES**

El sistema dopaminèrgic a estudis amb models animals i individus sans s'ha relacionat amb funcions cognitives: processament de la informació temporal (Rammsayer, 1997), aprenentatge contextual (Silva i cols, 1998) i planificació motora (Carter i Barch, 1999), entre d'altres. En relació a l'atenció, la dopamina s'ha associat a aspectes més executius d'aquesta funció, com el canvi en la direcció de l'atenció (*attentional set-shifting*) o la memòria de treball (Coull, 1998). Servan-Schreiber i cols (1998) mitjançant un model de processament de distribució paral·lela (*Parallel Distributed Processing-PDP*) suggereixen que la dopamina participa al circuit de l'atenció, confirmat per Yamaguchi i Kobayashi (1998) en les troballes sobre el paper de la dopamina en el control voluntari i sostingut a l'atenció visuoespacial i al sistema neural de preparació a la resposta. Altres autors en estudis amb roedors recolzen aquest model (Puumala i Sirvio, 1998; Ladurelle i cols, 1997), però n'hi ha que no (Ward i Brown, 1996).

El bloqueig farmacològic de receptors dopaminèrgics en determinades àrees del córtex prefrontal pot produir dèficit irreversibles en la realització de tasques que requereixen l'activació d'aquestes zones (Sawaguchi i Goldman-Rakic, 1991). S'ha proposat que l'activitat dopaminèrgica modula les funcions cognitives mediades pel córtex prefrontal (Goldman-Rakic, 1991).

En relació a la esquizofrènia, Braver i cols (1999) recolzen la teoria de què els dèficit a les funcions prefrontals i la hipodopaminèrgia prefrontal produeixen alteracions a les funcions cognitives mitjançant un model computacional en què es suggereix que aquestes disfuncions prefrontal i dopaminèrgica poden contribuir al dèficit a la recuperació i

manteniment de la informació contextual internament representada. Aquesta hipòtesi podria explicar els dèficit mnèssics, la distraïbilitat i la susceptibilitat a les interferències, la perseveració i la dificultat per al canvi (Braver i Cohen, 1999).

### 9.1 L'atenció

Atenció significa l'orientació (activa o passiva) de la consciència cap alguna cosa que s'experimenta (Scharfetter, 1979). També s'ha definit com l'observació objectiva d'una altra persona, objecte o aconteixement (Sims, 1995). La concentració implicaria l'atenció sostinguda durant un temps (Sims, 1995).

Però l'atenció no ha tingut mai una definició unívoca (Bernard i cols, 1997). En els models de psicologia cognitiva s'ha proposat que l'atenció intervé en els fenòmens d'activació (Easterbrook, 1959), de selecció de la informació (Broadbent, 1958), de control i regulació dels comportaments a curt i llarg termini (Posner i Snyder, 1975; Schiffrin i Schneider, 1977). Més recentment, diferents autors defenen la idea segons la qual els processos atencionals intervenen en el tractament de la informació per a generar l'activitat, tant sensorial com motora (Rund, 1988; Posner i Rothbart, 1992).

### 9.2. Circuits implicats en l'atenció

L'atenció no implica un mecanisme singular; és més, és un sistema complex format per diferents circuits neuronals (Raz, 2004).

Segons Mesulam (1990), l'atenció dirigida s'organitzaria en una xarxa que contindrien àrees corticals parietals posteriors, frontals i cingulars. També es relacionaria amb els nuclis del colliculum superior, estriat i pulvinar del tàlem. Aquests dos darrers estarien associats a les

àrees corticals esmentades. A més, hi haurien projeccions des del tall de l'encèfal i el tàlem (que formen part del sistema reticular ascendent).

Posner i Petersen (1990) descriuen que hi hauria tres tipus d'atenció, amb uns circuits i uns neurotransmisors diferents (Taula 8). La dopamina estaria implicada en l'atenció selectiva.

Taula 8. Circuits atencionals: regions cerebrals i neurotransmisors (Agafat de Raz, 2004)

<b>Tipus d'atenció</b>	<b>Neuroanatomia</b>	<b>Neurotransmissor</b>
Selectiva (executiva, focal, metacognitiva)	Còrtex cingulat anterior, còrtex prefrontal ventrolateral, ganglis basals	Dopamina
Orientació	lòbul parietal superior, temporoparietal, camps oculars frontals, colliculus superior	Acetilcolina
Alerta	Locus coeruleus, còrtex parietal i frontal dret	Noradrenalina

### 9.3. Proves per mesurar atenció

A la literatura, les proves o tests neuropsicològics que més s'utilitzen per mesurar atenció són: el Continous Performance Test (CPT), l'Stroop, el Digit Span del WAIS-R i els Trail Making Test A i B (per metaanàlisi veure Heinrichs i Zakzanis, 1998). Descriurem a continuació el CPT i l'Stroop, que són les proves escollides per administrar en el nostre estudi.

#### **1.Continuous Performance Test (CPT)**

El CPT mesura la vigilància visual o atenció sostinguda. El CPT no és una mesura simple sinó un conjunt de mesures que comparteixen una sèrie de característiques: 1) la

presentació ràpida d'una sèrie llarga d'estímuls; 2) requereixen que el subjecte respongui a un objectiu que aparegui d'entre una sèrie; i 3) hi ha una baixa probabilitat (al voltant del 20%) que l'objectiu aparegui (Cornblatt i Keilp, 1994). Encara que hi ha algunes versions auditives, la tasca es presenta normalment de forma visual, en una pantalla d'ordinador.

En la versió original (Rosvold i cols, 1956), el test consistia en una sèrie de lletres úniques que es presentaven durant 10 minuts. Hi havia dues tasques a fer: una era respondre sempre que aparegués la lletra X, i l'altre respondre quan aparegués la lletra X seguida d'una A. Rosvold i cols (1956) van observar que el dèficit atencional mesurat amb el CPT s'associava més a alteracions neurològiques que al baix quocient d'intel·ligència.

Posteriorment s'han creat altres versions del test:

-DS-CPT (Degraded Stimulus-CPT) (Nuechterlein, 1983). S'ha de respondre quan el número 0 es presenti d'entre una sèrie de números d'una xifra, però la dificultat estriba en què els números són borrosos.

-CPT-IP (CPT-Identical Pairs) (Cornblatt i Erlenmeyer-Kimling, 1985; Erlenmeyer-Kimling i Cornblatt, 1992). És més difícil, al modificar la definició de l'objectiu i augmentar la complexitat de l'estímul. Així, l'objectiu és el segon estímul d'una parella d'estímuls idèntics. No s'especifica cap número o lletra, i el subjecte ha de guardar cada estímul presentat en la memòria de treball fins que el pugui comparar amb l'estímul següent.

Totes les versions del CPT semblen ser psicomètricament fiables i capaces de detectar un tret atencional que és estable durant un interval de temps (Cornblatt i Keilp, 1994).

### 1.1. Índex de rendiment

Aquests paràmetres o índex són:

- Errors d'omissió, o número de vegades que el subjecte ha deixat d'adonar-se de l'estímul objectiu
- Errors de comissió, o respostes incorrectes, davant d'un estímul que no és l'objectiu (falsa alarma)
- Una combinació dels dos paràmetres anteriors:  $d'$  i  $\beta$ . Es defineix com  $d'$  (d-prima) la capacitat d'un subjecte per discriminar un senyal entre "el soroll de fons". Es defineix com  $\beta$  (beta) la tendència d'un subjecte tant a sobrerrespondre com a respondre menys. Es considera una mesura de disposició d'estat i de motivació. Com més alta sigui la  $d'$ , millor serà la capacitat de processament. Com més elevada sigui la  $\beta$ , el subjecte respon menys, és més conservador i sacrifica respostes correctes per fer menys errors. Com més baixa sigui la  $\beta$ , indica que el pacient tendeix més a respondre, encerta més respostes correctes a costa de fer més errors.

## **2. Test d'Stroop (Test de Colors i Paraules)**

El test d'Stroop (Stroop, 1935) ha estat considerat com una mesura paradigmàtica de l'atenció selectiva tant a neuropsicologia com a psicologia cognitiva durant més de 60 anys (Perlstein i cols, 1998). La tasca requereix que els subjectes atenguin a una sola dimensió d'un estímul, ignorant d'altres que són irrellevants per la tasca. La versió més freqüent del test consisteix en llegir 3 pàgines de característiques diferents: a) la primera és una llista de paraules que denominen colors escrites en tinta negra b) a la segona s'ha de nominar el color d'una sèrie de files d'X que són de diferents colors i c) a la tercera s'ha de nominar el color de paraules que estan escrites amb una tinta d'un color diferent al seu significat (estímul no congruent) (p.ex: la paraula "VERMELL" escrita amb tinta blava) (Figura 5).



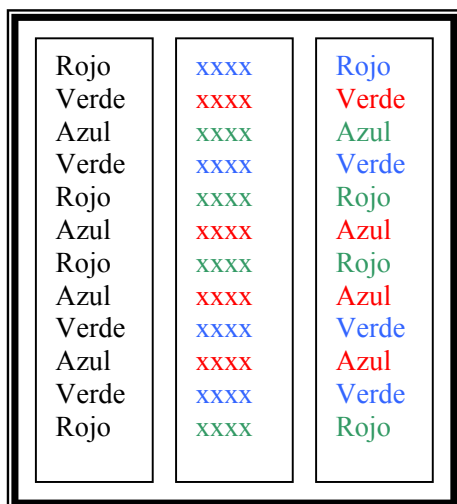


Figura 5. Test Stroop

Les mesures de rendiment són el número d'items completat amb un temps prefixat o el temps que es tarda en completar cadascuna de les pàgines amb les llistes de paraules. L'efecte Stroop o efecte interferència és el temps suplementari que es perd llegint les paraules incongruents pel color en comparació amb les altres llistes que representen l'estímul neutral. L'efecte Stroop resulta de la tendència a llegir paraules que ha de competir amb la resposta de denominar colors (Macleod, 1991). Els estímuls de l'Stroop afecten a la capacitat del subjecte per classificar informació del seu entorn i reaccionar selectivament a aquesta informació (Golden, 1976).

Hi ha actualment dues versions de l'Stroop, una amb targetes o pàgines (Golden, 1978) i l'altre anomenada *single-trial* (Sichel i Chandler, 1969). En la segona els *trials* o estímuls són individualitzats. Així es poden presentar en una pantalla d'ordinador paraules escrites amb el color que denominen (estímul congruent), paraules escrites amb un color diferent al que denominen (estímul incongruent) i paraules que denominen animals escrites en color

(estímul neutre). La diferència entre ambdues són 1) que la versió *single-trial* afegeix una nova prova que consisteix en llegir paraules que denominen el mateix color que el de la tinta amb què estan escrites. Es dóna lloc a un altre efecte Stroop, que és el de la facilitació; 2) que a la versió de targetes tots els estímuls es presenten alhora, estan tots impresos a la targeta, i a la versió *single-trial* cada estímulo es presenta de forma individual i les condicions amb què es presenten els estímuls estan barrejades (Perlstein i cols, 1998). Aquests autors proposen que les versions *single-trial* donen mesures més sensibles de la patologia de l'atenció selectiva en pacients amb esquizofrènia.

#### 9.4. L'atenció a l'esquizofrènia

Els dèficit atencionals dominen les descripcions clíniques de la síndrome esquizofrènica segons Kraepelin i Bleuler (Levin i cols, 1989). S'ha hipotetitzat que els dèficit atencionals representen tant marcadors de vulnerabilitat d'esquizofrènia (Judd Finkelstein i cols, 1997) o com una expressió directa de la patofisiologia de la malaltia (Cornblatt i Keilp, 1994). En aquest sentit s'ha observat que el dèficit atencional:

- 1) és evident als pacients esquizofrènics malgrat l'estat clínic, o sigui, és independent de l'estat
- 2) és detectable abans de l'inici de la malaltia
- 3) és relativament específic per l'esquizofrènia
- 3) és aparentment hereditari
- 4) és predictor d'alteracions conductuals més tardanes en individus susceptibles, o sigui, que s'associa a un augment del risc de la malaltia

El dèficit atencional, juntament amb els dèficit a altres dominis cognitius, sembla que és estable al llarg del temps en pacients esquizofrènics (Censits i cols, 1997; Heaton i cols,

2001 i per revisió veure Rund, 1998). Això dóna suport a què són dimensions de tret més que d'estat (Heaton i cols, 2001).

Tot i això, estudis previs reporten millora en els rendiments atencionals als 6 (Bilder i cols, 1991) i 12 mesos (Sweeney i cols, 1991) del primer test en primers episodis esquizofrènics. En estudis que inclouen un grup control vs primers episodis esquizofrènics, també troben millora de les proves atencionals en la mateixa línia, però, que els controls (Hoff i cols, 1999).

Els dèficit atencionals han estat demostrat en esquizofrènics utilitzant test que mesuren span d'atenció immediata, atenció selectiva, atenció sostinguda, control executiu de l'atenció, temps de reacció i seguiment i recerca visual (Kremen i cols, 1992).

#### 9.4.1. L'atenció a primers episodis d'esquizofrènia.

Els dèficit atencionals respecte a subjectes control també s'ha observat a estudis amb primers episodis d'esquizofrènia (Hoff i cols, 1992; DeLisi i cols, 1995; Nuechterlein i cols, 1995; Bilder i cols, 2000a).

#### 9.4.2. Estudis sobre CPT i esquizofrènia

El test CPT ha demostrat de forma consistent l'existència de dèficit d'atenció sostinguda en l'esquizofrènia (Nuechterlein, 1991), que s'ha observat tant en pacients crònics, en remissió i en primers episodis comparat amb controls. A més, s'ha proposat que els dèficit atencionals mesurats amb el CPT són potencials indicadors endofenotípics d'esquizofrènia (Cornblatt i Keilp, 1994).

El nostre grup d'estudi d'esquizofrènia, que col·labora amb el grup liderat per la Dra. Junqué, també ha reportat diferències entre pacients esquizofrènics i controls utilitzant

el CPT. Així, en un estudi amb pacients amb primers episodis esquizofrèncics mai tractats amb antipsicòtics (Salgado-Pineda i cols, 2003), aquests presentaven més errors d'omissió i comissió i un empitjorament de la d', quan es comparaven amb controls. Aquest dèficit atencional correlacionava amb alteracions de la densitat de la substància gris en algunes àrees cerebrals relacionades amb l'atenció. En pacients esquizofrèncics en tractament, Salgado-Pineda i cols (2004) van descriure també un augment dels errors d'omissió i comissió i una pitjor d' en pacients que en controls. S'observava, a més, un dèficit estructural i funcional en els pacients en regions implicades en circuits atencionals: tàlem, cingulat anterior i còrtex parietal inferior, entre d'altres.

En un metàanàlisi publicat per Nieuwenstein i cols (2001) sobre la relació entre la vigilància mesurada amb el CPT i les dimensions simptomàtiques a l'esquizofrènia, els autors trobaven que la variable d' es relacionava negativament amb la simptomatologia negativa, o sigui, que com menys símptomes negatius presentaven els pacients, millor realitzaven el CPT.

Respecte l'efecte de la medicació antipsicòtica en l'atenció mesurada amb el CPT, en un estudi longitudinal de 3 mesos de pacients esquizofrèncics, Liu i cols (2000) observaven que els índex de rendiment del CPT no es modificaven de l'avaluació basal (amb un període d'una setmana de rentat d'antipsicòtics) a la final. Els autors conclouen que els dèficit d'atenció sostinguda podrien ser considerats indicadors de vulnerabilitat d'esquizofrènia estables.

#### 9.4.3. Estudis sobre Stroop i esquizofrènia

En els estudis inicials sobre el test d'Stroop en pacients esquizofrèncics, utilitzant la versió de targetes del test, els pacients eren més lents que els controls en nominar colors quan les

paraules denominaven un altre color. Això havia estat interpretat pels investigadors com que aquest augment de l'efecte interferència es devia a un dèficit en l'atenció selectiva dels pacients (Wysoki i Sweet, 1985; Everett i cols, 1989). Altres autors han proposat que aquest dèficit es deu a una alteració en un mecanisme específic responsable de l'assignació de l'atenció a una tasca rellevant, versus una altra d'irrellevant (Cohen i Servan-Schreiber, 1992).

Malgrat a la literatura es descriu que els pacients esquizofrènics tenen pitjors resultats al test d'Stroop que els controls (Grapperon i Delage, 1999), Perlstein i cols (1998) qüestionen els estudis previs perquè refereixen que hi ha poca evidència, revaluant els tests estadístics que han utilitzat, que hi hagi més interferència als esquizofrènics que als controls utilitzant la versió de l'Stroop de targetes.

En canvi, utilitzant la versió *single-trial* de l'Stroop, els estudis no han trobat evidències d'un augment del temps de reacció en l'efecte interferència en els pacients esquizofrènics, però sí s'ha observat un augment del temps de resposta en la facilitació i un augment de la interferència en els errors (per revisió, Perlstein i cols, 1998; Barch i cols, 1999). Aquestes diferències entre les dues versions del test suggereixen que els pacients esquizofrènics tenen l'habilitat de suprimir la interferència entre items, però tenen dèficit quan es requereix atenció addicional, al presentar diversos items alhora (Henik i Salo, 2004).

En una revisió sobre els 32 estudis publicats des de 1960 que utilitzaven el test d'Stroop per mesurar l'atenció en pacients esquizofrènics, Grapperon i Delage (1999) conclouen que els símptomes relacionats amb el trastorn formal del pensament i les formes paranoïdes de la malaltia són els paràmetres que més correlacionen amb el resultat del test, sobretot amb l'efecte interferència. Alguns estudis troben relacions entre els resultats de l'Stroop i els

síntomes negatius (Breeke i cols, 1995; McGrath, 1992). També s'ha observat un major efecte interferència en els pacients deficitaris vs. els no deficitaris (Buchanan et al, 1994).

En relació als antipsicòtics, s'ha reportat que no afecten a l'efecte Stroop, i es plantegen si l'efecte interferència podria ser un marcador de tret més que d'estat, ja que la simptomatologia, la duració de la malaltia i els antipsicòtics hi influeixen poc (Grapperon i Delage, 1999). En una altra revisió Henik i Salo (2004) conclouen que malgrat la medicació sembla que no modula el component interferència de l'efecte Stroop, és possible que afecti el component de facilitació.

#### 9.4.4. Influència dels fàrmacs antipsicòtics en el dèficit atencional

##### 9.4.4.1. Antipsicòtics típics

En la majoria dels estudis i revisions que hi ha publicats sobre l'efecte dels antipsicòtics típics en la cognició, que inclouen avaluacions atencionals, es conclou que ni l'administració aguda ni la crònica d'aquests fàrmacs produeix un efecte beneficiós en la cognició (King, 1990; Bilder i cols, 1992). És més, sembla que hi ha evidències de que causa un empitjorament selectiu en algunes funcions cognitives, com la memòria i la funció motora (Heaton i Crowley, 1981; Earle-Boyer i cols, 1991).

En canvi, en relació a l'atenció sostinguda mesurada amb el CPT, hi ha estudis que observen una millora amb el tractament amb antipsicòtics típics en esquizofrèncics crònics, encara que els pacients continuessin amb un rendiment més baix que els controls (Spohn i Strauss, 1989; Cassens i cols, 1990; Bilder i cols, 1992).

En un estudi longitudinal de seguiment de pacients esquizofrèncics a un any, Sweeney i cols (1991) van observar que tenien un millor rendiment en les proves neuropsicològiques, incloent-hi l'atenció mesurada amb les proves *Trail Making Test A i B* i *Digit Symbol*, en el

retest de l'any, però els autors proposen que la disminució de la dosi de la medicació durant aquest temps o la influència dels pacients mal complidors que no prenen medicació, podria ser una de les raons d'aquesta millora.

#### 9.4.4.2. Antipsicòtics atípics

Els antipsicòtics atípics milloren la funció cognitiva en pacients amb esquizofrènia (Keefe i cols, 1999). En general, s'observa una millora de la realització de tasques que impliquen atenció sostinguda amb aquests fàrmacs. En un metaanàlisi que comprèn els 15 estudis publicats des de 1990 fins 1998, Keefe i cols (1999) reporten que, entre altres funcions cognitives avaluades, els processos atencionals responen a la medicació amb antipsicòtics atípics.

Posteriorment, Harvey i cols (2000) van administrar el CPT visual i auditiu a una mostra de 16 pacients esquizofrènics estables ambulatoris i 8 pacients crònics hospitalitzats en tractament amb antipsicòtics típics, i al canvia'ls-hi a risperidona va haver una millora en el rendiment. Les proves atencionals, però, s'administraven de dilluns a divendres durant 4 setmanes al fer el canvi de tractament, i podria haver un efecte aprenentatge, malgrat que els autors refereixen que els pacients esquizofrènics tenen menor capacitat d'aprenentatge en avaluacions contínues.

En un estudi on s'exploraven 6 dominis cognitius (que inclouen l'atenció mesurada amb els tests *Verbal and Nonverbal Span del Attention Index* de la *Wechsler Memory Scale-Revised*) en 65 pacients esquizofrènics de menys de 5 anys de tractament amb antipsicòtics que se'ls aleatoritzà a tractament durant dos anys amb olanzapina, risperidona o haloperidol, s'observà que els pacients amb olanzapina respecte els altres antipsicòtics

presentaven una millora en la memòria immediata i l'organització visual tant a l'avaluació a les 6, 30 com 54 setmanes (Purdon i cols, 2000).

En una mostra de 17 primers episodis esquizofrènics ingressats i mai tractats amb medicació antipsicòtica, Hong i cols (2002) van observar que, després de 8 setmanes de tractament amb risperidona, els dèficit atencional continuaven estables. Aquests dèficit van estar mesurats amb un test de vigilància i un test d'atenció continuada (*Continuous Attention Test, CAT*).

En mostres de pacients esquizofrènics resistents, la clozapina sembla que en la majoria d'estudis ha produït una millora en els tests de rendiment atencional. Hagger i cols (1993) van descriure una millora en el *digit symbol test* després de sis mesos de tractament. En aquest sentit es descriuen millores després de 12 setmanes de tractament amb clozapina en el *Digit Symbol* (Hoff i cols, 1996).

Tot i això, també hi ha dos estudis en què no observen aquestes millores en l'atenció després de tractament amb clozapina (Goldberg i cols, 1993b; Lindenmayer i cols, 1998). Aquesta discrepància podria deure's al tamany de la mostra, als tests neuropsicològics utilitzats, a la duració del tractament fins què es fa el test, l'ús de medicació concomitant, la definició d'avaluació basal (sense tractament vs. en tractament amb antipsicòtics típics) (Sharma, 1999).

#### 9.5. Dèficits atencionals i pronòstic

Els dèficit de memòria i atenció van ser els predictors més forts de pronòstic socio-vocacional als dos anys d'un primer episodi psicòtic (Bilder i cols, 2000). En aquest estudi van avaluar 94 pacients amb els tests atencionals següents: *Digit span*, Aritmètica i *Digit symbol* (del WAIS-R), *Trail Making Test A* i *Mesulam-Weintraub Cancellation* (hits i



temps). Hi ha que considerar que els pacients podien haver rebut diferents neurolèptics prèviament, fins a un màxim de 12 setmanes de tractament; que s'inclouien pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu; i que l'avaluació neuropsicològica es realitzava 6 mesos després de l'ingrés per l'episodi psicòtic agut.

D'altra banda, també s'ha observat que la vigilància o atenció sostinguda prediu la resolució de problemes en l'àmbit social i l'adquisició d'habilitats en esquizofrènics (per revisió, Green, 1996).

## **10. RESUM**

A partir de la revisió efectuada es pot afirmar que els marcadors biològics de pronòstic en l'esquizofrènia són escassos i heterogenis, sense que cap d'ells hagi assolit la suficient entitat fins l'actualitat per poder ser útil a la clínica.

La teoria dopaminèrgica és la més consistent en explicar la fisiopatologia de l'esquizofrènia. Però davant les dificultats per estudiar la dopamina en el cervell, els nivells d'HVA en plasma, mesura indirecta de la dopamina cerebral, ha demostrat la seva utilitat en diferents tipus d'estudis clínics en pacients esquizofrènics.

D'altrabanda, l'atenció és una funció cognitiva que també es relaciona amb la dopamina i que ha estat força estudiada en els pacients esquizofrènics, observant-se un dèficit en aquests pacients, inclús en els primers episodis esquizofrènics.

Aquest estudi pretèn establir un lligam entre la teoria dopaminèrgica de l'esquizofrènia i possibles marcadors pronòstic a curt termini de la malaltia. Per això s'estudiaran dos àmbits diferents: la neuroquímica, amb l'HVAp, i la neuropsicologia, amb dues proves atencionals en una població de pacients esquizofrènics homogènia, com és la de pacients amb primers episodis, que no han pres mai abans tractament antipsicòtic i que reben tots el mateix fàrmac antipsicòtic.

Així, doncs, el nostre estudi intenta eliminar alguns problemes dels estudis anteriors com són mostres de pacients crònics o barrejats amb primers episodis; pacients en tractament antipsicòtic o sense medicació; i tractaments antipsicòtics heterogenis en l'estudi de marcadors pronòstic a curt termini de l'esquizofrènia.

# HIPÒTESI

1. Els pacients diagnosticats d'un primer episodi esquizofrènic tenen uns nivells d'HVAp abans d'iniciar el tractament antipsicòtic més elevat que els dels subjectes controls.
2. Els nivells d'HVAp mesurats abans del tractament disminueixen amb la millora clínica en pacients amb primers episodis esquizofrènics.
3. Els nivells elevats d'HVAp en pacients amb un primer episodi esquizofrènic correlacionen amb menor simptomatologia i millor funcionament global a l'any de l'episodi.
4. El dèficit atencional pretractament mesurat amb les proves d'atenció CPT i Stroop en pacients amb un primer episodi esquizofrènic correlaciona amb major nivell de simptomatologia i pitjor funcionament global a l'any de l'episodi.
5. El dèficit atencional pretractament mesurat amb les proves d'atenció CPT i Stroop en pacients amb un primer episodi esquizofrènic es manté estable en les avaluacions als 3 mesos i un any de l'episodi.
6. En pacients amb un primer episodi esquizofrènic, existeix una associació entre els nivells d'HVAp i els resultats de les proves atencionals CPT i Stroop en l'avaluació pretractament, als 3 mesos i un any de l'episodi.

# **OBJECTIUS**

## **Principals**

1. Determinar l'existència de possibles diferències entre l'HVAp dels pacients amb un primer episodi esquizofrènic abans d'iniciar el tractament antipsicòtic i els subjectes controls.
2. Descriure l'evolució dels nivells d'HVAp en les avaluacions realitzades pretractament, el dia 2, 4, 7, 14 i mes 1 en pacients amb un primer episodi esquizofrènic.
3. Determinar l'existència d'una possible associació entre els nivells d'HVAp avaluats pretractament, i després d'iniciar la medicació els dies 2, 4, 7, 14, mes 1 i mes 3, en pacients amb un primer episodi esquizofrènic i la simptomatologia (mesurada amb les escales SAPS, SANS i BPRS) i el funcionament global (mesurat amb el GAS) a l'any de l'episodi.
4. Estudiar el nivell atencional mesurat amb les proves CPT i Stroop en pacients amb un primer episodi esquizofrènic i la seva relació amb la simptomatologia i el funcionament global a l'any de l'episodi.

## **Secundaris**

1. Estudiar possibles canvis respecte l'avaluació basal en la realització de les proves atencionals CPT i Stroop després de 3 mesos i un any després d'un primer episodi esquizofrènic.

2. Analitzar la possible relació entre els nivells d'HVAp i la simptomatologia mesurada amb les escales BPRS, SAPS i SANS en pacients amb primers episodis esquizofrènics.
3. Determinar la relació entre els nivells d'HVAp i els resultats de les proves atencionals CPT i Stroop en pacients amb un primer episodi esquizofrènic pretractament, als 3 mesos i 1 any de l'episodi.

# **MATERIAL I MÈTODE**



## **1. SUBJECTES D'ESTUDI**

### **1.1. PACIENTS**

#### **Criteris d'inclusió**

- 1) Pacients d'ambdós sexes, diagnosticats de primer episodi d'esquizofrènia o trastorn esquizofreniforme, segons criteris DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995).
- 2) Edat entre 15 i 35 anys
- 3) No haver pres mai abans antipsicòtics
- 5) Haver signat el pacient, o en el seu defecte la família, el consentiment informat sobre la realització de l'estudi.

#### **Criteris d'exclusió**

##### **ABANS DE L'ESTUDI**

- 1) Malaltia greu no psiquiàtrica.
- 2) Comorbiditat psiquiàtrica (criteris DSM-IV)
- 3) Embaràs i lactància.
- 4) Ús de substàncies antagonistes de la dopamina p.ex: metoclopramida o agonistes, p.ex: bromocriptina.

##### **DURANT L'ESTUDI**

- 1) Desig del malalt.
- 2) No acudir a dues visites consecutives.
- 3) Decisió clínica per iniciar una malaltia no psiquiàtrica greu. Si es canviava l'antipsicòtic per decisió mèdica el pacient continuava a l'estudi pel que feia a les variables clíniques, però sense avaluar els nivells d'HVAp ni les proves atencionals.
- 4) Embaràs

## **1.2.CONTROLS**

### **Criteris d'inclusió**

- 1) Subjectes d'ambdós sexes
- 2) Edat entre 15 i 35 anys
- 1) Subjectes sense antecedents familiars psiquiàtrics de primer i segon grau de l'esfera psicòtica (codificats 295 i 296 del manual DSM-IV)
- 2) Subjectes sense antecedents personals psiquiàtrics

### **Criteris d'exclusió**

- 1) Malaltia greu no psiquiàtrica.
- 2) Embaràs i lactància.
- 3) Ús de substàncies antagonistes de la dopamina p.ex: metoclopramida o agonistes, p.ex: bromocriptina.

## **2. DETERMINACIÓ DE L'HVAp**

### **2.1. Condicions i metodologia per l'extracció de la mostra de sang**

- La prova es realitzava a la Sala d'hospitalització de Psiquiatria o de Psiquiatria Infanto-Juvenil als malalts ingressats i a l'Hospital de Dia de Psiquiatria d'Adults als pacients ambulatoris.
- El pacient s'estava en dejuni, sense fumar i en repòs des de les 22 hores de la nit prèvia a l'extracció. Els pacients ambulatoris tenien les mateixes indicacions, tret de què havien de fer un mínim d'activitat física per venir dels seus domicilis fins l'hospital per fer-se l'extracció.

- No estava permès beure, menjar, fumar ni deixar d'estar en repòs entre les dues extraccions del mateix dia.
- El pacient romania estirat al llit, en decúbit supí, durant el procediment.
- A les 8:00 hores es punxava i s'introduïa de forma asèptica un catèter heparinitzat (G-20) en una vena de la fossa antecubital del braç no dominant.
- S'establí un període d'adaptació de repòs de 30-45 minuts, per evitar la possible alliberació de dopamina per l'estrès que pot provocar la punxada.
- S'extreia la primera mostra de sang (5 cc) entre les 8:30h. i 8:45h. per establir la primera mesura d'HVAp.
- S'extreia la segona mostra de sang (5 cc) entre les 9:00h. i 9:15h. per obtenir la segona mesura d'HVAp.

La sang es recollia en tubs amb EDTA+Glutació, com a anticoagulant i antioxidant i es guardava en gel i a la nevera.

## **2.2 Processament de la mostra de sang i anàlisi de l'HVAp**

- Es separava el plasma durant l'hora següent a l'extracció per centrifugació a 1500 g durant 10 minuts en una centrífuga refrigerada (4°C) i s'emmagatzemava a -20°C fins el dia de la determinació.
- Es determinaven els nivells d'HVAp mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució [High Performance Liquid Chromatography-HPLC: en un equip Alliance 2065 (Waters, Milford MI, USA)] amb detecció electroquímica [detector electroquímic Colulochem II, (ESA, Chelmsford MA, USA) equipat amb una cèl·lula acondicionadora mod. 5021 en sèrie amb una cèl·lula analítica mod. 5011]. Les dades eren analitzades amb un

programa Empower de Waters (Milford MI, USA). El mètode per determinar l'HVAp era una adaptació del publicat per Chang i cols (1983), que es descriu a continuació.

## Procediment:

---

### 1. Obtenció de mostres:

---

Plasma: recollit en tub amb EGTA+ GSH reduït  
(Preparació: EGTA 0.24M (Sigma E-4378) + GSH reduït 0.1M (Sigma G-4251 o Boehringer) i portar a pH 6.5 amb NaOH (estable 2 mesos a 4 °C i a les fosques).

### 2. Preparació de patrons:

- Solució mare HVA: 11.8 mg/100 mL. Sol B: Dil 1/200 sol mare → 0.558µg/mL
- Patró Intern: Solució mare 5-FHVA: 0.7 mg/100 mL. Sol B: Dil 1/20 sol mare → 0.300 µg/mL

### 3. Preparació de calibració:

Barrejar 0.1 mL HVA + 5FHVA 1:1 i dilució 1/10 per obtenir la solució de treball a injectar:

- HVA → 27.9 ng/mL
  - 5FHVA → 17.5 ng/mL
- } Calibració

Patró intern: 5FHVA a 1/40 solució mare, → 0.175 ng/mL

### 4. Preparació de mostres:

- Tub eppendorf: 225 µL plasma + 25 µL patró intern (5FHVA).
- Agitar i incubar 15' en bany de gel.
- Precipitar amb àcid perclòric (PCA) 60-62% (dilució 9/1 del 70% de la botella (Merck)
- Agitar i incubar 15' en bany de gel
- Centrifugar 10 min. 12000 g (microfuga)
- Injectar 10 µL filtrat.
- Recollir sobrenadant i filtrar, Ultrafree MC (millipore 10000 Da cut-off)

### 5. Condicions cromatogràfiques:

- La columna usada era una Nucleosil C-18, de 15 + 0.4 cm, 5 µm Ø.
- També funcionava amb spherisorb ODS2 o equivalent.
- Fase mòbil
- Carbonat sòdic → 0.08 M (10.8 g/L pel 3-H<sub>2</sub>O) + EDTA-Na<sub>2</sub>, → 0.25 mM. Ajustar pH a 4.200 ± 0.02.
- Barreja final: AC-Na: MetOH: CH<sub>3</sub>CN → 90:8:2
- Flux 1mL/min. → Equilibrar durant 8 hores.

### 6. Condicions del Detector electroquímic:

- Cèl·lula preacondicionadora: 180 mV
  - Cèl·lula analítica
    - Canal 1: E1 330 mV R1 → 50 µA
    - Canal 2: E2 550 mV R2 → 50 nA
-

### 3. PROVES ATENCIONALS

- El dia abans de començar el tractament (dia 0) es feien les proves atencionals, després de les extraccions sanguínies i l'esmorzar.
- Primer s'administrava l'**Stroop** (Golden,1978), que és un test visual que consta de tres categories:
  - **Paraules**, en què s'havien de llegir en 45 segons el màxim número de paraules d'una sèrie de 100 paraules distribuïdes en 5 columnes de 20 paraules cadascuna, escrites en tinta negra i que denominaven colors.
  - **Colors**, en què s'havien de denominar en 45 segons el màxim número de colors d'una sèrie en què hi havia grups de quatre creus d'un mateix color distribuïts en 5 columnes de 20.
  - **Paraules-Colors**, en què hi havia que denominar en 45 segons el màxim número de colors de paraules que significaven un color però que estaven escrites amb tinta d'un color diferent, distribuïdes en 5 columnes de 20 paraules cadascuna. Aquesta era la prova que mesurava interferència.
- Les variables que es mesuraven eren: número d'items de la llista de paraules (P), de colors (C), de paraules-colors (PC) i interferència. L'efecte interferència es calcula amb la fórmula següent:  $P \times C / P + C = PC'$ ;  $PC - PC' = \text{interferència}$ .
- Les instruccions per administrar la prova consistien en explicar al subjecte que havia de llegir les paraules en veu alta per columnes, i que havia de llegir el major número

possible en 45 segons. Quan feia un error se li comentava per seguir llegint, tal com indica Golden (1978).

- Després s'administrava la prova **Continuous Performance Test (CPT)** visual o test d'atenció continuada en la seva versió CPT-IP (CPT-Identical Pairs) mitjançant un programa d'ordinador. Aquesta prova consistia en presentar en la pantalla de l'ordinador 600 números amb una freqüència d'un número per segon, dels que 90 eren dianes o respostes correctes (diana: qualsevol repetició, o sigui que l'objectiu de la prova era identificar quan dos números consecutius eren iguals). El subjecte havia de respondre clicant el ratolí de l'ordinador amb la seva mà dominant quan veiés a la pantalla la resposta correcta i se li instruïa que ho havia de fer tant ràpid com fos possible. Es mesuraven el número d'errors realitzats, que podien ser per comissió, omissió, el temps de resposta, i els paràmetres  $d'$  i  $\beta$ .
- Les proves atencionals es repetien a la setmana 12 (als 3 mesos) i 52 (a l'any), mentre el pacient seguia tractament antipsicòtic.

#### **4. AVALUACIONS CLÍNiques**

- Història clínica completa
- Exploració física, neurològica i psicopatològica
- Hemograma, bioquímica i ECG bassals de rutina
- Prova d'embaràs a dones en edat fèrtil
- Screening de drogues d'abús en orina a l'ingrés o primera visita i els dies de la prova.
- Recollida d'antecedents, dades sociodemogràfiques, avaluació de la psicopatologia i simptomatologia extrapiramidal mitjançant les següents escales:

- ***Schedule for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*** per a l'esquizofrènia (Andreasen, 1984). Valora la simptomatologia positiva de la malaltia en 34 ítems que s'agrupen en 4 subescales (al·lucinacions, idees delirants, comportament extravagant i trastorns formals del pensament). Es puntuen de 0 a 5 segons la gravetat.
- ***Schedule for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*** per a l'esquizofrènia (Andreasen, 1983). Valora la simptomatologia negativa en 25 ítems que s'agrupen en 5 subescal (sempobriment afectiu, alògia, anhedònia, abúlia i atenció). Es puntuen de 0 a 5 segons la gravetat.
- ***Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*** (Overall i Gorham, 1962). Consta de 18 ítems que avaluen psicopatologia general, i que s'han de puntuar de 1 a 7 segons la gravetat del símptoma o signe.
- **Versió modificada de la *Simpson-Angus Scale*** (Simpson, 1970) per a valoració d'efectes adversos extrapiramidals.
- ***Global Assessment Scale (GAS)***(Endicott i cols, 1976), que valora amb una puntuació d'1 a 100 si existeix simptomatologia i quin nivell d'activitat social, laboral i escolar realitza el pacient.

## 5. PROCEDIMENT

Els pacients van ser inclosos després de rebre la informació sobre l'estudi i haver signat el consentiment. Els casos eren reclutats a l'ingressar a la sala d'Hospitalització de Psiquiatria d'Adults o de Psiquiatria Infanto-Juvenil de l'Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia

(actual Institut de Neurociències). El diagnòstic es feia per part d'una psiquiatra en el moment de l'avaluació basal i es confirmava a la visita d'un any.

El procediment de l'estudi es descriu a continuació:

- **Dia 0** (abans d'iniciar el tractament antipsicòtic):

1. Extracció de dues mostres de sang separades 15 minuts (es feia la mitjana per disminuir la variança interna) per mesurar l'HVAp (segons procediment ja explicat abans). Aquest procediment es va realitzar un temps, i quan s'estudià amb 73 mostres (Igalà i cols, 2004) les mitges d'HVAp de les dues mostres de sang separades 15 minuts i s'observà no van ser diferents de forma significativa, temps 1:  $28.57 \pm 22.8$  vs temps 2:  $25.3 \pm 19.8$  ng/ml. La correlació entre ambdues mesures va ser de 0.732 ( $p=0.0001$ ). Es va concloure que en ambdós casos es mesurava gairebé el mateix i es va passar a fer l'extracció d'una sola mostra de sang.

Sumiyoshi i cols (2000b) també han reportat l'absència de canvis substancials en els nivells d'HVAp en controls en un període de 30 minuts en absència d'estrès mental.

2. Avaluació de la psicopatologia del malalt i altres dades sociodemogràfiques amb les escales ja esmentades.
3. Administració de proves atencionals.

El mateix dia a les 21 hores s'iniciava el tractament amb risperidona 6 mg/24 hores, en dosi única nocturna. Aquesta dosi es mantenia durant la primera setmana per passar, després de l'extracció de sang per a la determinació d'HVAp del dia 7, a modificar les dosi del fàrmac si era necessari.

A més després de l'avaluació el dia 7 es podia canviar la medicació antipsicòtica si el psiquiatre ho considerava escaient.



-Altres fàrmacs psicotrops que es podien utilitzar:

- Si presentaven simptomatologia extrapiramidal, s'afegia biperidè fins 6 mg/dia.
  - Si presentaven insomni, s'utilitzava flunitracepam fins 4 mg/nit.
  - Si presentaven ansietat, s'utilitzava loracepam fins 6 mg/dia.
  - Si presentaven acatíssia, s'utilitzava loracepam fins 6 mg/dia.
- **Dia 2, 4, 7, 14 i 28.** Avaluacions psicopatològiques (escales SAPS, SANS, BPRS, i Simpson-Angus) i extraccions sanguínies per mesurar l'HVAp.
  - **Mesos 3 i 12.** Avaluacions psicopatològiques (escales SAPS, SANS, BPRS, i Simpson-Angus), escala GAS a l'avaluació als 12 mesos, extraccions sanguínies per mesurar l'HVAp i proves atencionals.

Esquema de les avaluacions i proves de l'estudi.

	<b>DIA 0</b>		<b>DIA 2</b>	<b>DIA 4</b>	<b>DIA 7</b>	<b>DIA 14</b>	<b>MES 1</b>	<b>MES 3</b>	<b>MES 12</b>
BPRS	X		X	X	X	X	X	X	X
SAPS	X		X	X	X	X	X	X	X
SANS	X		X	X	X	X	X	X	X
SIM-AN	X	INICI RISPERIDONA	X	X	X	X	X	X	X
GAS	X								X
<u>STROOP</u>	X							X	X
<u>CPT</u>	X							X	X
HVAp	X		X	X	X	X	X	X	X

## **6. DISSENY DE L'ESTUDI**

L'estudi té dues parts diferenciades:

-un estudi observacional prospectiu de cohort amb components descriptius i analítics (objectius principals 2 , 3, 4 i objectiu secundari 1)

-un estudi transversal amb component analític (objectius principal 1 i secundaris 2 i 3)

### VARIABLES

Hi ha dos tipus de variables.

#### 1-PREDICTORES

-Nivells d'HVAp pretractament (bassal), al dia 2, 4, 7, 14, mes 1 i mes 3

-Resultat del CPT visual i l'Stroop pretractament (bassal ) i al mes 3

#### 2-DE DESENLLAÇ

-Síntomes mesurats amb l'escala SAPS, SANS i BPRS

-Funcionament global mesurat amb l'escala GAS

## **7.ANÀLISI DE DADES**

Les comparacions entre pacients i controls (edat i HVAp) es realitzaren amb la prova no paramètrica U de Mann Whitney.

Atès que en d'altres estudis en què es mesura l'HVAp aquest presenta una distribució normal després de realitzar el test de K-S (Lilliefords) (Zhang i cols, 2001; Ottong i Garver, 1997), s'assumeix aquesta normalitat i es van s'utilitzar els test t d'Student per aquelles comparacions en les que estava implicada aquesta variable. En les comparacions d'altres variables de la mostra s'utilitzaven proves paramètriques o no paramètriques depenent del número de subjectes que es comparaven.

# **RESULTATS**

Per facilitar l'exposició dels resultats, aquests s'han distribuït en dos apartats: Estudi 1, on s'explica tot allò que té relació amb els nivells d'HVAp; i Estudi 2, on s'especifiquen els resultats que es relacionen amb les proves atencionals.

A més, es descriu la situació dels malalts cada avaluació seguint l'ordre temporal des de l'avaluació basal a l'alta a l'any per clarificar millor els resultats dels objectius proposats.

## **ESTUDI 1: HVA.p**

### **1.DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA**

#### **1.1.Pacients**

Durant l'estudi es van incloure 41 pacients. La primera visita es va realitzar a tots ells mentre estaven ingressats a la sala d'hospitalització de Psiquiatria o Psiquiatria Infanto-Juvenil de l'Hospital Clínic, excepte dos pacients en què aquesta tingué lloc a l' Hospital de Dia de Psiquiatria, on havien estat derivats des del servei d'urgències de Psiquiatria del mateix hospital.

Durant el seguiment, un pacient va tenir un episodi maníac als 10 mesos del primer episodi psicòtic, pel que es va haver de canviar el diagnòstic a *Trastorn bipolar* F31 (DSM-IV) i es va retirar de l'estudi.

Així, doncs, la mostra a l'avaluació basal constava de 40 pacients.

#### **Característiques de la mostra**

Es desglossen a continuació i es poden veure a la Taula 9.

- Sexe: la mostra de 40 pacients la componen 24 homes (60%) i 16 dones (40%).

- Edat: El rang comprèn entre 15-34 anys, amb una mitja de  $22,20 \pm 5,06$  anys.
- Estat civil: 36 solters i 4 casats o visquent en parella.
- Ocupació: Estudiants: 16 (40%)  
                   Treballadors: 8 (20%)  
                   Cap ocupació: 16 (40%)
- Duració de la malaltia: Es considerava aquest paràmetre des de que la família o el malalt explicaven haver experimentat un canvi conductual o l'inici de simptomatologia positiva. El rang es situava entre 1 i 96 mesos (4 anys), essent la mitja de  $16,94 \pm 20,37$  mesos.
- Duració de l'episodi psicòtic índex (actual): entre 0,50-6 mesos, essent la mitja de  $2,84 \pm 3,04$  mesos.
- Antecedents familiars de trastorn psicòtic:  
                   Familiars de primer i segon grau:  
   -Sí: 9 pacients (22,5%)  
   -No: 30 pacients (75%)  
   -No se sap: 1 (2,5%)
- Anys d'escolarització (a partir dels 6 anys o primer d'Educació General Bàsica): entre 8 i 19 anys, amb una mitja de  $12,47 \pm 2,99$  anys.

## 1.2. Controls

Es van reclutar 19 subjectes control, amb les característiques següents:

- Sexe: 13 homes (68,4%)

6 dones (31,6%)

-Edat: 20,32 anys  $\pm$ 2,54 (rang 16-24). No hi havia diferències significatives amb la mostra de pacients ( $t=1,528$ ;  $p=0,132$ ).

Taula 9. Principals característiques sociodemogràfiques dels pacients.

	Pacients (n=40)
Sexe (H/D)	24/16
Edat (anys)	22,20 $\pm$ 5,06
Duració de la malaltia (mesos)	16,94 $\pm$ 20,37 mesos.
Nivell educacional (anys)	12,47 $\pm$ 2,99
Estat civil (solters/casats)	36/4
Ocupació:	
Estudien	16 (40 %)
Treballen	8 (20 %)
Cap ocupació	16 (40%)

La mostra, doncs, era formada per 40 pacients en l'avaluació basal. Aquesta mostra es reduí a 37 pacients a l'avaluació al mes 1 (2 pacients van haver de canviar d'antipsicòtic per manca de resposta clínica i un pacient no va venir a la visita de control). Als 3 mesos de seguiment la mostra era constituïda per 25 pacients, ja que 4 no van acudir a les visites de

control ambulatori i els altres 8 pacients van ser inclosos un cop es va decidir no dur a terme la visita de control del mes 3 (s'explica més endavant, a l'apartat "Estudi preliminar").

A la visita de control a l'any 1 es va obtenir una mostra de 31 pacients. Dels 25 pacients de la mostra del mes 3, 3 no varen acudir al control posterior a l'any. A aquests 22 pacients cal afegir els 8 que van afegir-se posteriorment (que inclou pacients a qui se'ls hi havia canviat l'antipsicòtic) i un pacient de la mostra inicial a qui també se li havia canviat la medicació. Resumint, la mostra a l'any 1 està formada per 31 pacients, dels quals 22 realitzaven tractament amb risperidona.

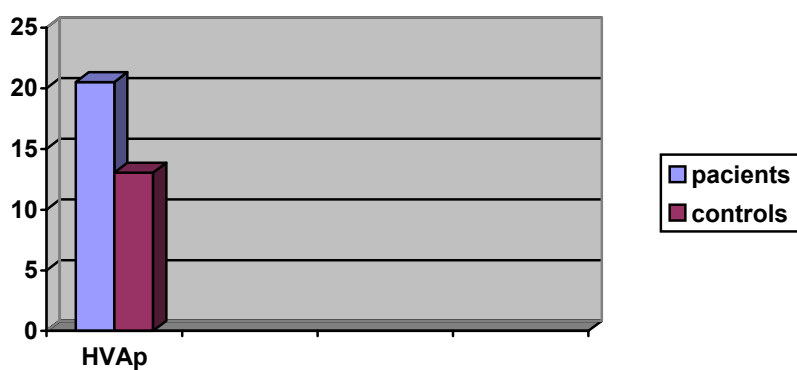
## **2. ESTUDI PRELIMINAR**

Es va fer un estudi preliminar amb 25 malalts, en el que no s'obtingueren resultats significatius en relació a les mostres extretes els dies 2, 4, 7 i 14 i mes 3 del tractament (quant a correlació amb la simptomatologia durant l'evolució dels pacients). Tenint en compte això i atesa la dificultat per tal d'obtenir les mostres sanguínees durant tants dies per part dels malalts, es decidí en els nous pacients continuar avaluant les mesures següents: HVAp basal, mes 1 i any (Bernardo i cols, 2003).

### **3. AVALUACIÓ BASSAL**

#### **3.1. HVAp en pacients i controls** **(Objectiu principal 1)**

Es van obtenir diferències significatives entre els nivells d'HVAp bassals en pacients ( $20,50 \pm 11,85$  ng/ml) i els controls ( $13,03 \pm 8,71$  ng/ml) ( $p=0,023$ ) (Gràfica 1).



Gràfica 1. Nivells d'HVAp en pacients a l'avaluació basal i controls (en ng/ml).

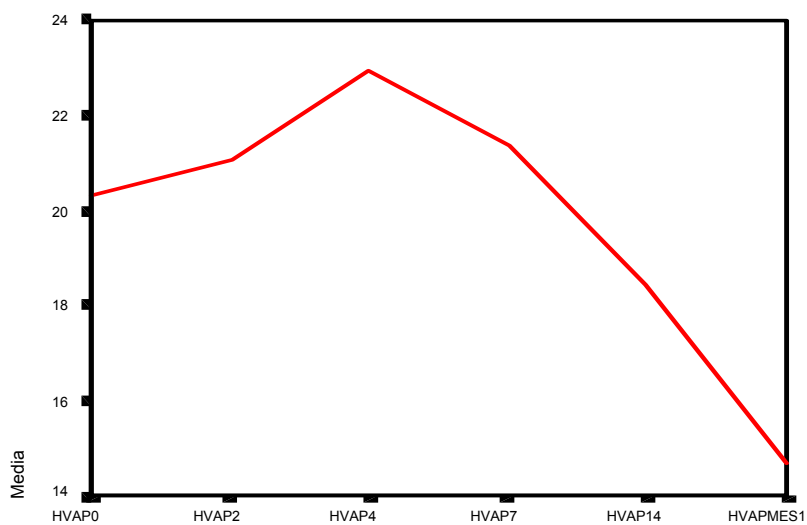
#### **3.2 Evolució dels nivells d'HVAp en pacients** **(Objectiu principal 2)**

A continuació es descriuen les mitges dels nivells d'HVAp en tots els pacients ( $n=40$ ) (Taula 10 i Gràfica 2).



Taula 10. Mitges dels nivells d'HVAp en les avaluacions bassals i fins al mes 1 de tractament .

	<b>HVAp (ng/mL)</b>
BASSAL	20,50 ± 11,85
DIA 2	20,44 ± 12,07
DIA 4	22,81± 15,39
DIA 7	21,17± 12,19
DIA 14	17,79± 9,59
MES 1	15,80± 9,43



Gràfica 2. Evolució de les mitges dels nivells d'HVAp des de l'avaluació basal fins el mes 1 en els pacients que tenen totes les mesures.

En l'evolució dels nivells d'HVAp es pot observar:

- Un lleuger augment de l'HVAp després d'iniciar la risperidona 6 mg/dia (dia 2)
- Un augment més important de l'HVAp fins el dia 4
- Un descens progressiu de l'HVAp des de llavors (dia 7, dia 14, mes 1)

### **3.3 Síntomes**

Els pacients presentaven un predomini de la simptomatologia psicòtica positiva en l'avaluació basal (SAPS:  $41,73 \pm 18,59$  vs SANS:  $26,25 \pm 19,38$ ). La puntuació mitja de la BPRS era de  $45,80 \pm 12,70$ .

#### **3.3.1. Correlació entre símptomes i HVAp (Objectiu secundari 2)**

S'ha analitzat la possible correlació entre la simptomatologia mesurada en les diferents escales i l'HVA utilitzant la prova paramètrica correlacions de Pearson. No s'han trobat correlacions estadísticament significatives entre les mesures d'HVA abans del tractament antipsicòtic i les escales BPRS ( $r=0,153; p=0,344$ ), SAPS ( $r=0,034, p=0,837$ ) i SANS ( $r= -0,040, p=0,806$ ).

Tampoc han resultat significatives les correlacions amb l'HVAp basal quan s'analitzaven les subescales de la SAPS i la SANS ni els ítems "depressió" i "ideació de culpa" de la BPRS.

#### **4.AVALUACIÓ AL MES 1 DE TRACTAMENT**

S'han analitzat les dades de l'episodi agut amb 40 pacients a l'avaluació basal i 37 pacients a l'avaluació al mes 1. La disminució al tamany de la mostra es deu a què dos pacients van haver de canviar de medicació per criteri mèdic i un pacient no va venir a la visita control del mes 1.

S'ha considerat l'avaluació al mes de realitzar tractament amb l'antipsicòtic com el moment final de l'episodi agut, moment en què es pot avaluar la resposta al tractament a molt curt termini segons diversos estudis (Bowers i cols, 1984; Davis i cols, 1985; Davila i cols, 1988; Galinowski i cols, 1998).

##### **4.1. Tractament**

Durant l'avaluació basal l'únic psicotrop permès era loracepam, i la dosi mitja fou de  $2,88 \pm 2,77$  mg/dia, i al mes (mes 1) de tractament de  $1,81 \pm 2,89$  mg/dia. La diferència de dosi de loracepam entre les dues avaluacions és estadísticament significativa ( $p=0,004$ ).

Tots els pacients varen prendre 6 mg/dia de risperidona durant la primera setmana com a tractament antipsicòtic. A l'avaluació al dia 28 la dosi mitja de risperidona fou  $6,40 \pm 1,70$  mg/dia (rang 3-9).

A l'iniciar el tractament amb risperidona es permetia administrar biperidè com anticolinèrgic, i la dosi mitjana al mes fou de  $3,12 \pm 2,47$  mg/dia (rang 0-8).

## 4.2. Síntomes

La simptomatologia positiva (SAPS) i la psicopatologia general (BPRS) millorà de forma significativa després d'un mes de tractament; en canvi, la simptomatologia negativa (SANS) es mantingué estable, considerant la puntuació total de l'escala (Taula 11).

Taula 11. Canvis als símptomes entre l'avaluació basal i al mes.

	Avaluació basal		Mes 1		t	p
	Mitjana	D.S.	Mitjana	D.S.		
SAPS	41,73	18,59	7,72	10,79	10,513	0,0001*
SANS	26,25	19,38	24,03	17,32	1,567	0,126
BPRS	45,80	12,70	28,50	6,76	7,168	0,0001*

\*Estadísticament significatives

En canvi, al valorar la simptomatologia negativa segons les subescales de l'escala SANS, es produïa una disminució significativa al mes 1 en les puntuacions de la subescala d'Atenció i un augment significatiu en la d'Abúlia-Apatia (Taula 12).

Taula 12. Comparació de les avaluacions basal i 1 mes de les subescales de l'escala SANS.

	Avaluació basal		Mes 1		t	p
	Mitjana	D.S.	Mitjana	D.S.		
Pobresa afectiva	8,50	8,29	7,90	5,79	0,189	0,852
Alògia	5,85	6,26	3,95	4,28	1,857	0,079
Abúlia-Apatia	2,00	2,65	3,80	3,50	-2,233	0,038*
Anhedònia-Insociabilitat	4,80	6,74	5,65	6,40	-0,824	0,420
Atenció	4,70	4,36	1,45	1,67	4,126	0,001*

\*Estadísticament significatives

### 4.2.1. Simptomatologia extrapiramidal

Respecte els símptomes extrapiramidals, la mitja al mes 1 va ser de  $12,78 \pm 2,04$ .

No varen donar-se correlacions significatives entre les puntuacions de la Simpson-Angus al mes 1 i la dosi de risperidona al mes 1 ( $r=0,16;p=0,933$ ).

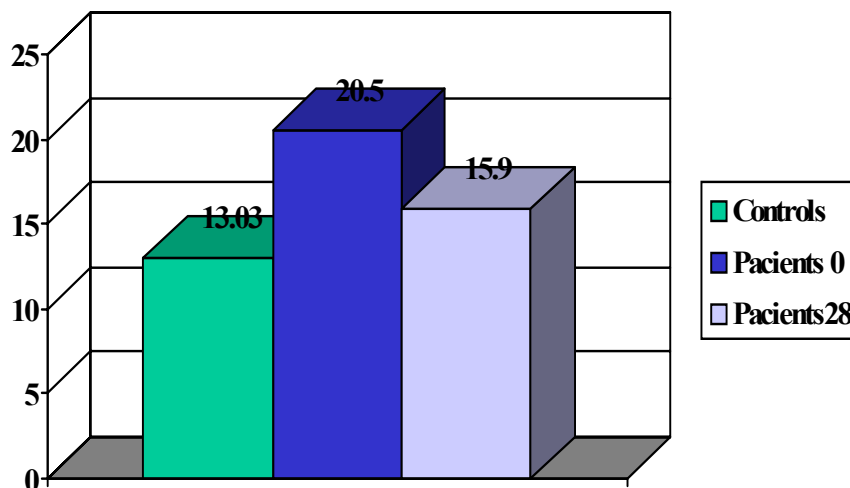
#### 4.3. Nivells d'HVAp

Els nivells bassals i al mes d'HVAp eren diferents de forma estadísticament significativa ( $t=2,447;p=0,019$ ) (Taula 13).

Taula 13. Nivells d'HVAp en pacients a l'avaluació basal i mes 1.

HVA basal (ng/mL)	HVA mes 1 (ng/mL)
$20,50 \pm 11,85$	$15,80 \pm 9,43$

Gràfica 2. Comparació dels nivells d'HVAp de pacients a l'avaluació basal i al mes, i dels controls. Pacients 0= avaluació basal; Pacients28= avaluació al mes 1.



### 4.3.3. Correlació entre dosi de risperidona i HVAp

No van observar-se correlacions significatives ( $r=0,029$ ;  $p=0,870$ ).

### 4.3.4. Relació entre dosi de risperidona i símptomes

No es va associar una relació significativa entre l'empitjorament de la subescala Abúlia-Apatia de l'escala SANS i la dosi de risperidona ( $t=-1,00$ ;  $p=0,922$ ).

## 4.4. Associació entre el percentatge de canvi de símptomes i el percentatge de canvi d'HVAp de l'avaluació basal al mes 1.

La millora de la simptomatologia en percentatge (sostracció de la puntuació del mes 1 a la puntuació basal, dividit per la puntuació basal i multiplicat per 100) va correlacionar amb la disminució del HVAp en percentatge (sostracció dels nivells d'HVAp al mes 1 als de l'avaluació basal, dividit pels nivells d'HVAp basals i multiplicat per 100) per l'escala SANS (Taula 14).

Taula 14. Correlacions entre el canvi en els símptomes clínics i el canvi en l'HVAp

	PERCBPR	PERCSAP	PERCSAN	PERCHVA
PERCBPR	1	.487	.097	-.071
PERCSAP	.487	1	-.023	-.403
PERCSAN	.097	-.023	1	.271
PERCHVA	-.071	-.403	.271	1
	.680	.015*	.110	

\*\* La correlació és significativa al nivell 0,01 (bilateral).

\* La correlació és significativa al nivell 0,05 (bilateral).

#### **4.5. Anàlisi dels nivells d'HVAp segons el tipus de simptomatologia predominant**

Com el grup de pacients esquizofrènics que constituïen la mostra eren heterogenis quant al tipus de simptomatologia predominant, es va dividir la mateixa en aquells pacients amb un predomini de la simptomatologia positiva (SAPS-SANS>0) i aquells amb predomini de la negativa (SAPS-SANS <0). Aquesta variable és molt exigent pels pacients denominats predominantment negatius, perquè l'escala SAPS conté 34 ítems i l'escala SANS 25. Així per tal de què la SANS sigui més alta que la SAPS els pacients han de tenir puntuacions negatives molt elevades.

Utilitzant aquesta mesura 28 pacients eren positius (predomini de la clínica positiva) i 12 eren negatius (predomini de la negativa) en l'avaluació basal.

Es va analitzar en primer lloc les diferències entre aquests dos subgrups de pacients entre sí. En l'avaluació basal s'observaren diferències significatives tant en l'escala SAPS com en la SANS. En l'avaluació el mes 1 les diferències es mantenien per l'escala SAPS i es trobaren diferències en l'escala BPRS i els nivells d'HVAp (Taula 15).

Taula 15. Diferències entre el subgrup de pacients predominantment positius (1) i negatius (2).

	saps-sans>0	Media	Desviació típ.	t	p
edat a l'episodi índex	1.00	22.2143	4.58950	-0,27	0,979
	2.00	22.1667	6.26438		
BPRS0	1.00	47.6071	13.36202	1,391	0,172
	2.00	41.5833	10.30850		
SAPS0	1.00	46.6071	18.16455	2,740	0,019*
	2.00	30.3333	14.61838		
SANS0	1.00	17.1071	9.99014	-6,579	0,0001*
	2.00	47.5833	19.43501		
HVAP0	1.00	19.3964	11.33250	-0,472	0,640
	2.00	21.3000	12.55577		
BPRSMES1	1.00	26.9167	5.32359	-2,080	0,045*
	2.00	31.6667	8.34847		
SAPSMES1	1.00	7.5000	9.50515	-0,172	0,864
	2.00	8.1667	13.45588		
SANSMES1	1.00	17.9583	13.80447	-3,389	0,002*
	2.00	36.1667	17.76019		
HVAPMES1	1.00	13.2912	5.91647	-2,498	0,017*
	2.00	21.0167	13.05616		

\*Estadísticament significatives

saps-sans>0=1: pacients amb predomini de símptomes positius; saps-sans>=2: pacients amb predomini de símptomes negatius.

Considerant el subgrup de pacients positius, en aquests subjectes disminuïen de forma significativa els nivells d'HVAp després d'un mes de tractament amb risperidona ( $19,40 \pm 11,33$  vs  $13,29 \pm 5,91$  ng/mL). En canvi, en el subgrup de pacients predominantment negatius, aquestes diferències postractament no s'observaren ( $21,30 \pm 12,56$  vs  $21,02 \pm 13,06$  ng/mL) (Taula 16 i gràfica 3). En aquests dos subgrups de pacients la simptomatologia positiva o negativa no correlacionava amb l'HVA basal, excepte l'item comportament extravagant de la SAPS en el subgrup de pacients positius ( $r=0,446$ ,  $p=0,037$ ).



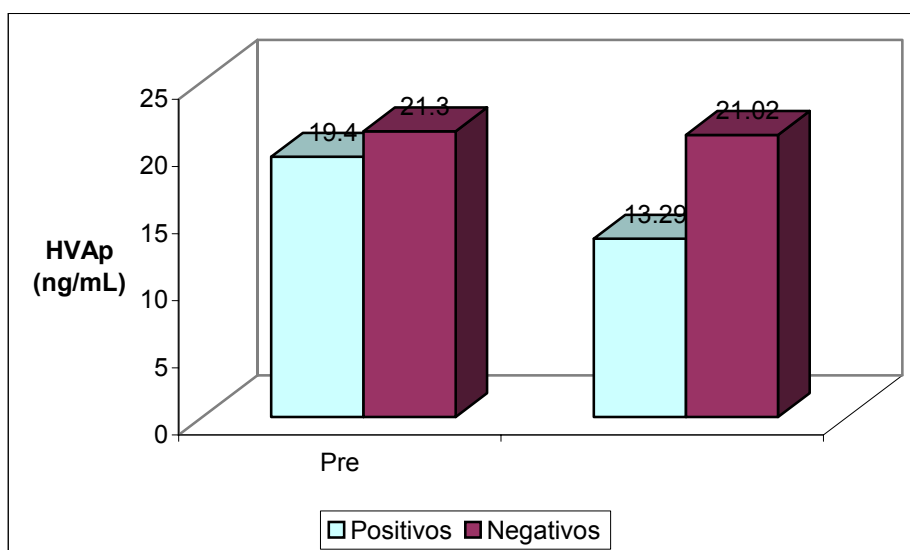
Taula 16. Diferències entre els nivells d'HVAp en pacients amb predomini de la simptomatologia positiva o negativa abans i 4 setmanes després del tractament antipsicòtic.

	SIMPTOMATOLOGIA POSITIVA		SIMPTOMATOLOGIA NEGATIVA		p
	Mitja (ng/mL)	D.S.	Mitja (ng/mL)	D.S.	
HVAp basal	19,40	11,33	21,30	12,56	0,472
HVAp mes 1	13,29	5,91	21,02	13,06	0,017 *
p	0,010 *		0,921		

\*Estadísticament significatiu

Aquests subgrups de pacients predominantment positius o negatius no es diferenciaven en la dosi de risperidona que prenen a l'avaluació al mes 1 (6,56 vs 6,08 mg/dia, respectivament,  $Z=-0,745$ ,  $p=0,456$ ).

Gràfica 3. Diferències en els nivells d'HVAp en pacients predominantment positius i negatius abans i després d'un mes de tractament antipsicòtic.



#### **4.5.1.Dosi de risperidona i HVAp**

Es va analitzar el possible paper de la medicació antipsicòtica en l'HVAp al mes 1 en els diferents subgrups de pacients (predominantment positius o negatius), però no van donar diferències significatives: amb el subgrups de predominantment positius ( $r=-0,032$ ;  $p=0,884$ ); amb el subgrup de predominantment negatius ( $r=0,134$ ;  $p=0,677$ ).

## **5. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ ALS 3 MESOS.**

La mostra la composaven 25 pacients. Dels 37 pacients que composaven la mostra al mes, 4 no van realitzar el seguiment ambulatori. Els altres 8 malalts van ser inclosos després de decidir no realitzar l'avaluació als 3 mesos, com ja s'ha explicat prèviament.

### **5.1. Tractament**

La dosi mitjana de risperidona fou de  $4,68 \pm 2,46$  mg/dia, que és diferent de forma estadísticament significativa ( $p=0,002$ ) respecte les dosis prescrites al mes 1 de tractament.

La dosi mitjana de loracepam fou de  $2,17 \pm 1,14$  mg/dia, sense trobar diferències significatives respecte la dosi durant la quarta setmana ( $p=0,25$ ).

La dosi mitjana de biperidè utilitzada fou de  $4,55 \pm 2,48$  mg/dia, lleument superior a la dosi el mes 1 ( $3,55 \pm 2,61$  mg/dia), però sense diferències estadísticament significatives ( $p=0,094$ ).

### **5.2. Síntomes**

Respecte l'avaluació al mes 1, la psicopatologia mesurada amb les escales BPRS i SANS (de símptomes negatius) es mantingué estable, però la simptomatologia positiva avaluada amb l'escala SAPS va disminuir, de forma significativa (Taula 17).

Taula 17. Diferències en les escales psicopatològiques i els nivells d'HVAp entre l'avaluació al mes 1 i l'avaluació al mes 3.

	Media	Desviació típ.	t	p
Par 1 BPRSMES1	28.2917	5.31183	1,465	0,156
BPRSMES3	26.8750	3.75688		
Par 2 SAPSMES1	7.3333	10.08083	3,361	0,003*
SAPSMES3	3.0833	7.35980		
Par 3 SANSMES1	24.2083	16.31478	-0,629	0,536
SANSMES3	25.3750	15.53065		
Par 4 HVAPMES1	15.7672	9.79214	-1,253	0,222
HVAPMES3	18.6828	9.21560		

\*Estadísticament significatiu

En aquesta avaluació, les puntuacions subescales de símptomes negatius de les SANS no varen donar diferències significatives respecte l'avaluació al mes 1.

### 5.2.1.Simptomatologia extrapiramidal

La puntuació mitja de l'escala Simson-Angus va ser de  $12,83 \pm 1,59$ , que en comparar-ho amb la puntuació al mes 3, no va donar diferències significatives.

La puntuació d'aquesta escala al mes 3 tampoc no va correlacionar amb la dosi de risperidona en aquesta avaluació ( $r=-0,064$ ;  $p=0,778$ ).

## **6. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ ANUAL.**

La mostra estava constituïda per 31 pacients, el que resulta un 77,5% de la mostra inicial. Respecte a l'avaluació als 3 mesos, 3 pacients no van venir al control a l'any. A l'avaluació anual es van incloure els pacients que no prenen risperidona (n=9).

Tots els pacients van ser avaluats clínicament, amb l'administració d'escales, però només 22 pacients complien criteris per fer-se l'analítica (continuar en tractament amb risperidona).

### **6.1. Tractament**

La dosi mitjana de risperidona fou de  $3,12 \pm 2,23$  mg/dia, amb una disminució estadísticament significativa respecte la dosi al mes 3 ( $t=3,216$ ,  $p=0,007$ ).

La dosi mitjana de loracepam va ser de  $1,23 \pm 3,01$  mg/dia, dosi que no fou diferent de forma respecte la dosi al mes 3 ( $p=0,75$ ).

La dosi mitjana de biperidè utilitzada fou de  $4,33 \pm 3,06$  mg/dia, que no fou diferent estadísticament a la dosi del mes 3 ( $p=0,44$ ).

### **6.2. Síntomes**

Les puntuacions de les escales que avaluen psicopatologia són les descrites a la taula 18, incloent-hi l'escala de funcionament global GAS.

Taula 18. Descripció de les escales psicopatològiques a lavaluació a l'any.

	Mínim	Máximo	Media	Desv. típ.
BPRSANY	18.00	34.00	24.6522	4.70598
SAPSANY	.00	24.00	2.3913	6.63831
GASANY	45.00	95.00	69.5161	14.22175
SANSANY	.00	58.00	20.6957	17.00918

Respecte a l'avaluació als 3 mesos, les puntuacions a l'escala BPRS foren diferents de forma estadísticament significatives ( $t=3,366$ ,  $p=0,003$ ) a l'igual que la SANS ( $t=3,821$ ,  $p=0,001$ ). En canvi, les puntuacions a l'escala SAPS no varen variar de forma significativa ( $t=2,082$ ,  $p=0,52$ ).

A continuació es detallen les puntuacions per les subescales de l'escala SANS de símptomes negatius, en comparació amb l'avaluació als 3 mesos. Existeix una millora significativa en les puntuacions de les subescales Alògia i Abúlia-Apatia (Taula 19).

Taula 19. Descripció de les subescales de l'escala de símptomes negatius SANS al mes 3 i any 1.

	Avaluació Mes 3		Anual		t	p
	Mitjana	D.S.	Mitjana	D.S.		
Pobresa afectiva	6,80	4,00	4,67	3,66	2,076	0,057
Alògia	2,93	3,35	1,33	2,19	2,175	0,047*
Abúlia-Apatia	4,80	4,04	3,40	4,07	3,146	0,007*
Anhedònia-Insociabilitat	2,87	4,07	1,27	1,98	1,711	0,109
Atenció	1,20	1,70	0,47	0,99	2,048	0,060

### 6.2.1. Simptomatologia extrapiramidal

La puntuació mitja de l'escala Simpson-Angus va ser de  $11,40 \pm 1,23$ . En comparació amb la puntuació al mes 3, van obtenir-se diferències estadísticament significatives ( $t=4,424$ ;  $p=0,0001$ ).

No es va trobar cap associació entre la puntuació de la Simpson-Angus i la dosi de risperidona a l'avaluació anual ( $r=-0,016$ ;  $p=0,952$ ).

### **6.2.2. Relació entre la dosi de medicació i la simptomatologia a l'avaluació a l'any**

Respecte a la dosi de risperidona, es van trobar correlacions significatives amb les puntuacions totals de la BPRS ( $r=0,541;p=0,021$ ) i amb la SANS ( $r=0,673;p=0,002$ ), així com amb la subescala d'Abúlia de la SANS ( $r=0,681;p=0,007$ ).

Respecte a la dosi de loracepam, es van trobar tendències a la significació tant amb la puntuació total de l'escala SANS ( $r=0,543;p=0,068$ ), com amb les subescales de la mateixa Alògia ( $r=0,603;p=0,063$ ) i Atenció ( $r=0,661;p=0,052$ ).

### **6.3. Avaluació del pronòstic (Objectiu principal 3)**

#### 6.3.1. Variables de desenllaç: SAPS, SANS i BPRS en l'avaluació 1 any.

Les correlacions de les diferents variables predictorres (HVAp mesurat basalment, dia 2, dia 4, dia 7, dia 14, dia 28 i mes 3) amb la SAPS no va donar resultats estadísticament significatius.

Tampoc correlacionen cap d'aquestes variables predictorres amb les escales SANS ni BPRS.

#### 6.3.2. Variable de desenllaç: GAS en l'avaluació a l'any.

Les correlacions de les diferents variables predictorres (HVAp mesurat basalment, dia 2, dia 4, dia 7, dia 14, dia 28 i mes 3) amb la GAS no va donar resultats estadísticament significatius.

En canvi, els símptomes negatius mesurats amb l'escala SANS basalment correlacionaren amb l'escala GAS, tant la puntuació total ( $R=-0,358;p=0,048$ ), com les subescales Abúlia-Apatia ( $R=-0,452;p=0,045$ ) i Anhedònia-Insociabilitat ( $R=-0,592;p=0,006$ ).

En l'avaluació basal, tampoc els símptomes mesurats amb la SAPS i la BPRS varen correlacionar de forma significativa amb la GAS.

#### 6.4. Avaluació del pronòstic en pacients predominantment positius i negatius

Ara bé, si dividim la mostra inicial pel criteri SAPS-SAPS basal, que era la variable que ens diferenciava la resposta dels pacients i les diferències en l'HVAp en el mes 1, podem observar que ens mostra diferències significatives en l'escala de funcionament global ( $p=0,033$ ) i una tendència a la significació en la SAPS ( $p=0,056$ ) (Taula 20)

Taula 20. Diferències en les escales psicopatològiques i en el funcionament global a l'any segons la variable SAPS-SANS basal.

	saps-sans>0	Media	Desviació típ.	t	p
BPRSANY	1.00	24.2857	4.33995	-0,457	0,652
	2.00	25.2222	5.44926		
SAPSANY	1.00	.2857	1.06904	-2,027	0,056
	2.00	5.6667	9.97497		
GASANY	1.00	73.5000	11.59628	2,239	0,033*
	2.00	62.2727	16.18080		
SANSANY	1.00	17.0714	14.15553	-1,294	0,210
	2.00	26.3333	20.27930		

\*Diferències significatives

Quan analitzem les diferències en aquests dos subgrups respecte les diverses mesures de l'HVAp, podem observar que:

-En totes les mesures l'HVAp en els pacients predominantment negatius és més elevat que en els predominantment positius, excepte en el moment de l'episodi agut i a l'any del tractament.

-Les diferències arriben a ser estadísticament significatives per les mesures d'HVAp al dia 7 i al mes 1 (Taula 21 i gràfica 4).

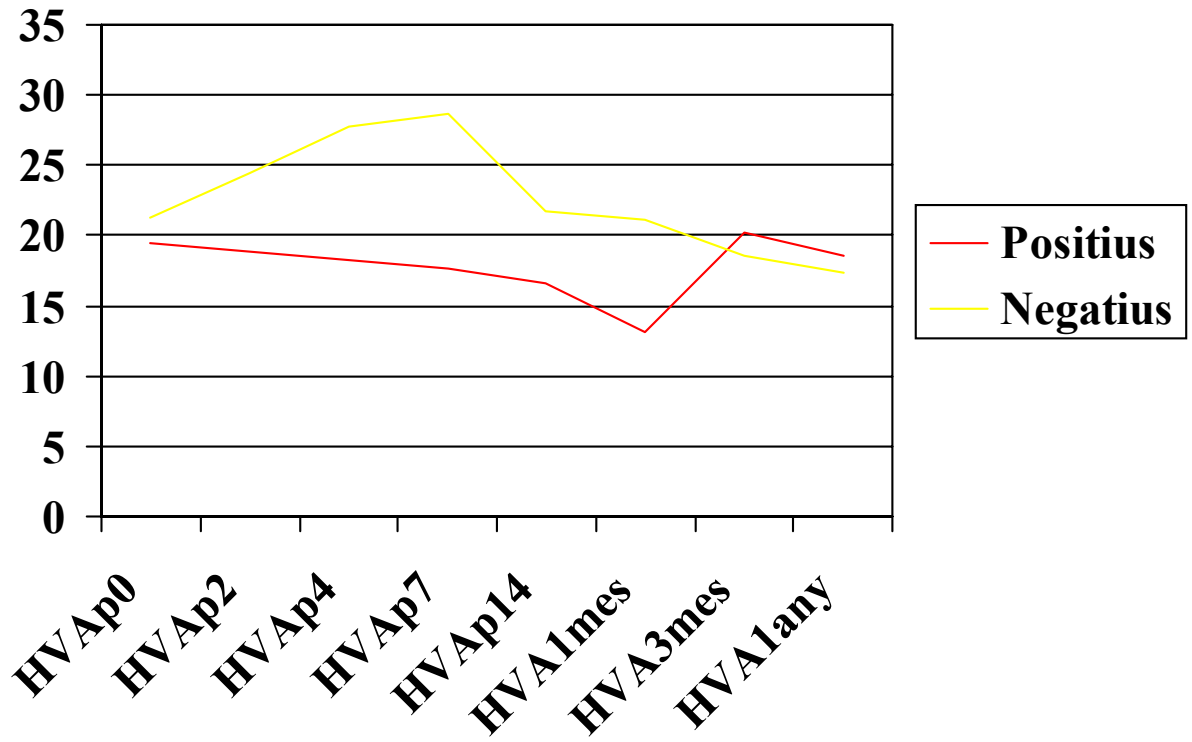


Taula 21. Diferències en les mesures d'HVAp al llarg de l'estudi entre pacients predominantment positius i negatius.

	saps-sans>0	Media	Desviació típ.	t	p
HVAP0	1.00	19.3964	11.33250	-0,472	0,640
	2.00	21.3000	12.55577		
HVAP2	1.00	18.8800	12.39285	-1,203	0,239
	2.00	24.4100	10.67765		
HVAP4	1.00	18.1873	14.27634	-1,545	0,134
	2.00	27.7000	16.68883		
HVAP7	1.00	17.6500	6.95876	-2,633	0,013*
	2.00	28.6900	17.02935		
HVAP14	1.00	16.6350	8.35932	-1,385	0,177
	2.00	21.6700	11.25977		
HVAPMES1	1.00	13.2912	5.91647	-2,498	0,017*
	2.00	21.0167	13.05616		
HVAPMES3	1.00	20.2047	6.72555	1,012	0,322
	2.00	16.4000	12.10207		
HVAPANY	1.00	18.5385	14.52312	0,185	0,855
	2.00	17.4656	11.49620		

\*Estadísticament significatives

Gràfica 4. Diferències en les mesures d'HVAp al llarg de l'estudi entre pacients predominantment positius i negatius.



## **6.5. Pacients responedors segons l'escala GAS i el nivells d'HVAp**

Si dividim els pacients a l'any segons la puntuació de la GAS (responedors >60) no es troben diferències significatives en els nivells d'HVAp en cap de les mesures des de la basal a la del mes 1.

En canvi, les diferències en l'HVAp a l'any entre els dos subgrups de pacients (14,33 vs 28,16 ng/mL) mostren una tendència a la significació ( $Z=-1,734;p=0,083$ ).

### **6.5.1. Relació entre la dosi de la medicació i la GAS a l'avaluació un any**

Respecte a la dosi de risperidona, s'observa una tendència a la significació ( $r=-0,414;p=0,055$ ).

Respecte a la dosi de loracepam, s'observa una correlació significativa ( $r=-0,692;p=0,013$ ).

# **ESTUDI 2. PROVES ATENCIONALS**

## **1. AVALUACIÓ BASSAL**

El tamany de la mostra és més petit que la mostra de pacients descrita per l'estudi de l'HVAp perquè va haver alguns malalts als que no es va poder administrar les proves per l'estat psicopatològic (1 pacient per l'Stroop i 5 pel CPT); i a d'altres pacients no es van passar les escales per d'altres problemes aliens als pacients.

### **1.1. Descripció dels resultats de les proves atencionals**

A la taula 22 es poden observar les mitges dels resultats dels test Stroop i CPT a l'avaluació basal dels pacients (pel test d'Stroop n=33 i pel CPT n=26).

Taula 22. Resultats dels tests Stroop i CPT a l'avaluació basal.

	Mínim	Màxim	Mitja	Desv. típ.
STP0	42.00	119.00	87.6970	18.82400
STC0	28.00	84.00	52.1563	15.76257
STPC0	8.00	67.00	31.3437	13.18506
Stroop interferència dia0	-13.12	23.77	-.8246	6.98279
cpt temps de resposta	402.50	809.83	595.8008	95.30536
cpt errors comissió dia0	.00	159.00	20.7308	32.00445
cpt errors omissió dia0	1.00	71.00	30.5000	19.15672
DPRIMA0	.31	4.17	2.3796	.93690
BETA0	1.13	18.53	7.4581	4.59596

### **1.2. Relació entre les proves atencionals i símptomes**

S'observa una correlació estadísticament significativa entre els errors d'omissió del CPT i la puntuació a la subescala d'alògia de la SANS ( $r=0,535$ ;  $p=0,040$ ). A més, hi ha una

tendència a la significació en altres associacions amb variables del CPT: errors d'omissió i puntuació total de la SANS ( $r=0,380;p=0,055$ ); d' i puntuació total de la SANS ( $r=0,367;p=0,065$ ); errors de comissió i subescala d'anhedònia de la SANS ( $r=0,497;p=0,060$ ).

### 1.3. Proves atencionals segons el tipus de simptomatologia predominant

Seguint la divisió que fèiem dels pacients amb predomini positiu o negatiu en l'avaluació basal, trobem diferències en aquests subgrups respecte les variables del test d'Stroop Paraules-Colors i Interferència (Taula 23).

Taula 23. Diferències en els resultats de les proves atencionals en els subgrups de pacients predominantment positius (1) o negatius (2).

	saps-sans>0	Media	Desviació típ.	Z	p
STP0	1.00	88.2609	20.28259	-0.412	0,681
	2.00	86.4000	15.86190		
STC0	1.00	55.7727	15.72057	-1,770	0,077
	2.00	44.2000	13.29829		
STPC0	1.00	34.5455	13.39768	-2,239	0,025*
	2.00	24.3000	9.98944		
Stroop interferència dia 0	1.00	.8811	7.46219	-2,318	0,020*
	2.00	-4.5771	3.90655		
cpt temps de resposta	1.00	586.8161	104.91869	-0,889	0,374
	2.00	616.0162	70.93320		
cpt errors comissió dia0	1.00	22.6111	37.62843	-0,696	0,486
	2.00	16.5000	13.78405		
cpt errors omissió dia0	1.00	28.5000	18.34714	-0,362	0,389
	2.00	35.0000	21.44095		
DPRIMA0	1.00	2.4344	.99307	-0,639	0,523
	2.00	2.2563	.84546		
BETA0	1.00	7.4922	5.21557	-0,389	0,697
	2.00	7.3813	3.06050		

\*Diferències significatives

#### **1.4. Relació entre les proves atencionals i els nivells d'HVAp (Objectiu secundari 3)**

No s'han observat correlacions estadísticament significatives (correlacions d'Spearman) entre els resultats de les proves atencionals i l'HVAp.

## **2. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ ALS 3 MESOS**

A l'avaluació als 3 mesos la mostra es va reduir a 28 pacients per l'Stroop i 20 pacients pel CPT, per pacients que no van venir al seguiment ambulatori o es van incorporar a l'estudi quan no es feia l'avaluació als 3 mesos.

### **2.1. Descripció dels resultats i comparació amb els de l'avaluació basal**

En lavaluació als 3 mesos milloren de forma significativa respecte l'avaluació basal les variables Stroop paraules-colors i Stroop interferència (Taula 24). Hi ha que tenir en compte que els resultats de les mitges bassals són lleugerament diferents que en l'avaluació basal mostrada a la taula S per la pèrdua de subjectes en l'avaluació als 3 mesos.

Taula 24. Resultats de l'Stroop i el CPT basal i als 3 mesos.

		Mitja	Desviació típ.	Z	p
Par 1	STP0	89.2500	17.95596	-0,432	0,666
	STPAMES3	86.4643	18.40991		
Par 2	STC0	53.1154	16.32257	-3,125	0,002*
	STCMES3	65.5000	19.84389		
Par 3	STPC0	31.8889	14.28914	-2,104	0,035*
	STPCMES3	37.3333	14.12581		
Par 4 Stroop interferència dia 0		1.3996	9.66445	-0,865	0,387
	STINT3	1.4560	9.16588		
Par 5 cpt temps de resposta		635.1640	84.16263	-0,398	0,691
	CPTRMS3	622.7500	64.35747		
Par 6 cpt errors comissió dia0		16.8000	18.15489	-2,160	0,031*
	cpt error comissió mes 3	7.3333	6.34335		
Par 7 cpt errors omissió dia0		33.7333	21.23833	-1,363	0,173
	cpt error omissió mes 3	25.6667	18.97241		
Par 8	DPRIMA0	2.3240	.92139	-1,704	0,088
	cpt d prima mes3	2.8200	1.14473		
Par 9	BETA0	8.2787	5.00862	-1,874	0,061
	CPTBETA3	15.2487	15.85195		

## **2.2. Relació entre les proves atencionals i els símptomes**

S'observa una correlació significativa entre les variables Colors, Paraules-Colors i Interferència del test d'Stroop amb la puntuació total de la SANS ( $r=-0,663;p=0,001$ ;  $r=-0,797;p=0,0001$ ;  $r=-0,620;p=0,002$ , respectivament). A més, les variables Paraules-Colors i Interferència es relacionen amb la subescala de Pobresa afectiva de la SANS ( $r=-0,563;p=0,003$ ;  $r=-0,534;p=0,033$ , respectivament). La variable Paraules-Colors es relaciona també amb la subescala d'Alògia de la SANS ( $r=-0,558;p=0,025$ ).

D'altra banda les variables Paraules-Colors i Interferència es relacionen amb la puntuació total de la BPRS ( $r=-0,496;p=0,019$ ;  $r=-0,427;p=0,048$ , respectivament).

No s'observen relacions significatives entre les variables resultat del CPT i les escales clíniques en aquesta avaluació.

## **2.3. Relació entre les proves atencionals i els nivells d'HVAp (Objectiu secundari 3)**

No s'observen correlacions significatives entre les diferents variables atencionals i l'HVAp als 3 mesos.



### 3. ESTUDI LONGITUDINAL. AVALUACIÓ A L'ANY.

El tamany de la mostra era més reduït que a l'avaluació als 3 mesos (20 pacients per l'Stroop i 16 pel CPT) degut a la pèrdua de pacients i a què no es va administrar les proves atencionals als pacients que havien canviat d'antipsicòtic.

#### **3.1. Descripció de resultats i comparació amb l'avaluació als 3 mesos (Objectiu secundari 1)**

La descripció dels resultats a l'avaluació anual i les comparacions amb els resultats a l'avaluació anterior (3 mesos) es pot observar a la taula 25.

Taula 25. Comparació dels resultats de les proves atencionals als 3 mesos i a l'any.

		Media	Desviació típ.	Z	p
Par 1	STPAMES3	86.0625	18.92254	-2,899	0,004*
	STPANY	97.8125	18.06735		
Par 2	STCMES3	72.1875	24.73653	-1,336	0,182
	STCANY	63.8125	18.70907		
Par 3	STPCMES3	40.8750	16.88342	-0,078	0,938
	STPCANY	40.6250	14.69183		
Par 4	STINT3	3.2585	11.00245	-0,362	0,717
	STINTANY	2.3338	7.83278		
Par 5	CPTTRMS3	624.3607	85.26868	-1,022	0,307
	CPTTRANY	606.9607	74.23079		
Par 6	cpt error comissió mes 3	7.3333	6.43280	-1,120	0,263
	cpt error comissió any	10.7333	10.27109		
Par 7	cpt error omisió mes 3	32.4000	19.05556	-3,410	0,001*
	cpt error omisió any	12.7333	12.12710		
Par 8	cpt d prima mes3	2.5967	.99851	-2,926	0,003*
	cpt d prima any	3.3260	.59792		
Par 9	CPTBETA3	22.5960	26.21770	-1,022	0,307
	cpt beta any	18.2753	25.47124		

\*Diferències significatives

### 3.2. Comparació amb l'avaluació basal (Objectiu secundari 1)

A la Taula 26 es poden observar les diferències significatives entre la primera i darrera avaluació (Gràfica 5).

Taula 26. Resultats de la comparació de les proves atencional basals i a l'any.

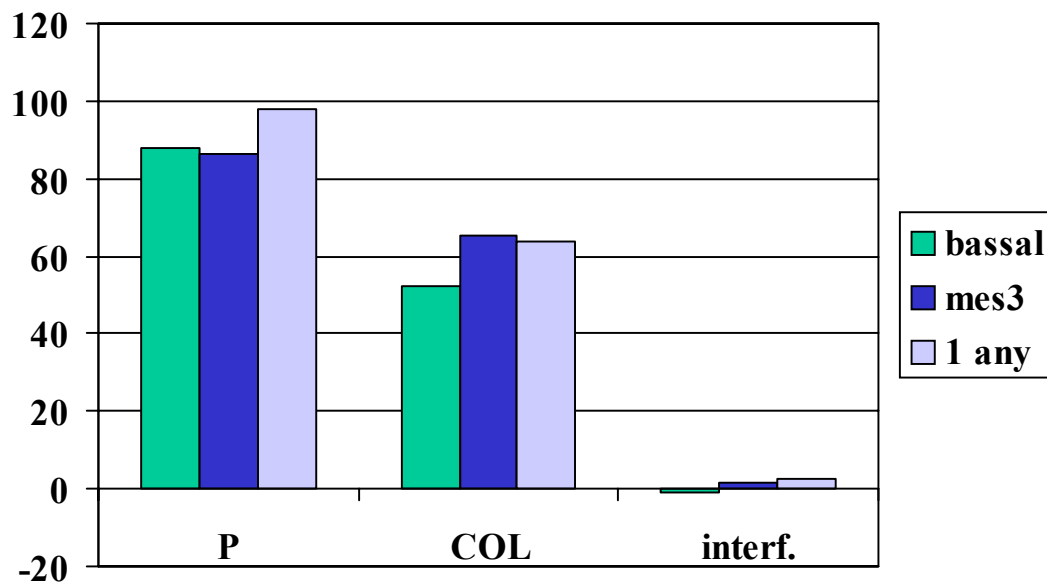
	STPANYSTCANY - STP0	STPCAN - STC0	Y - STPC0	STINTA stroop interferèn cia dia 0	CPTTRA NY - NY - cpt temps de resposta	cpt error comissió any - cpt errors comissió dia0	cpt error omissió any - cpt errors omissió dia0	cpt d prima any - DPRIMA 0	cpt beta any - BETA0
Z	-2.441 <sup>a</sup>	-1.966 <sup>a</sup>	-2.986 <sup>a</sup>	-3.154 <sup>a</sup>	-1.363 <sup>b</sup>	-1.786 <sup>b</sup>	-2.903 <sup>b</sup>	-3.180 <sup>a</sup>	-1.433 <sup>a</sup>
Sig. asintót. (bilateral)	.015*	.049*	.003*	.002*	.173	.074	.004*	.001*	.152

a Basado en los rangos negativos.

b Basado en los rangos positivos.

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

\*Estadísticament significativa



P=paraules; COL=colors; interf.=interferència

Gràfica 5. Comparació dels resultats del test Stroop en les diferents avaluacions.

### **3.3. Relació entre les proves atencionals i els símptomes a l'avaluació anual**

S'observa una relació significativa entre la variable Paraules del test d'Stroop i la puntuació total de la SANS ( $r=-0,622;p=0,013$ ) i amb la subescala Pobresa Afectiva de la SANS ( $r=-0,621;p=0,031$ ). Respecte el CPT, la variable errors de comissió es relaciona amb la subescala d'Alògia de la SANS ( $r=0,662;p=0,027$ ), i la variable  $\beta$  amb la subescala d'Anhedònia de la SANS ( $r=0,662; p=0,026$ ).

### **3.4. Relació entre les proves atencionals bassals i el pronòstic (Objectiu principal 4)**

#### 3.4.1. Variables de desenllaç: SAPS, SANS i BPRS en l'avaluació 1 any.

No s'observen correlacions estadísticament significatives en cap de les variables resultants de les proves atencionals i la SAPS a l'any.

Respecte a les altres escales, s'observen correlacions negatives entre errors d'omissió bassals i la BPRS anual ( $R=-0,564,p=0,023$ ) i positives respecte la d' bassal i la BPRS anual ( $r=0,517, p=0,040$ ).

#### 3.4.2. Variable de desenllaç: GAS en l'avaluació 1 any.

No es troben correlacions significatives.

### **3.5. Relació entre les proves atencionals i l'HVAp a l'any (Objectiu secundari 3)**

No s'observen correlacions estadísticament significatives entre les variables resultants de les proves atencionals i els nivells d'HVAp a l'any.

### **3.6. Relació entre les dosi de medicació i les proves atencionals a l'any**

Respecte a la dosi de risperidona, es van trobar correlacions significatives amb el temps de resposta del CPT ( $r=0,568;p=0,027$ ).

Respecte a la dosi de loracepam, es van trobar correlacions significatives amb les variables Colors ( $r=-0,638;p=0,047$ ) i Paraules-Colors ( $r=-0,753; p=0,012$ ) del test d'Stroop i la variable  $\beta$  del CPT ( $r=-0,707;p=0,033$ ). Aixímateix es van observar una tendència a la significació amb la variable Interferència del test d'Stroop ( $r=-0,619;p=0,56$ ).

No es van trobar correlacions significatives entre la dosi de biperidè i les diferents variables resultats de les proves atencionals.

#### **3.6.1. Relació entre el tipus d'antipsicòtic i les proves atencionals.**

Si dividim la mostra final entre els pacients que prenen risperidona ( $n=20$ ) i els que prenen un altre antipsicòtic ( $n=4$ ), les proves atencionals bassals donaven un millor resultat en el test d'Stroop i en els errors de comissió del CPT en els pacients que van pendre risperidona al llarg de tot el període d'estudi (Taula 27), però cap d'elles fou significativa estadísticament.

Taula 27. Resultats de les proves atencionals bassals segons si el pacient continua amb risperidona o pren un altre antipsicòtic a l'avaluació anual.

	0=rispe,1=otros AP	Media	Desviación típ.	Z	p
STP0	.00	89.6500	21.43601	-1,202	0,229
	1.00	76.7500	17.72710		
STC0	.00	54.5789	18.42799	-1,422	0,155
	1.00	42.0000	4.32049		
STINF00	.00	.1276	7.71861	-0,892	0,372
	1.00	-3.9136	6.49179		
cpt temps de resposta	.00	626.7500	95.59110	-0,425	0,671
	1.00	608.0325	82.79339		
cpt errors comissio dia0	.00	17.0000	19.02225	-0,745	0,457
	1.00	46.7500	74.90605		
cpt errors omissio dia0	.00	34.1429	22.60652	0,000	1,000
	1.00	30.7500	18.78608		
DPRIMA0	.00	2.2514	.91285	-0,266	0,791
	1.00	2.1625	1.29796		
BETA0	.00	8.1971	5.26591	-0,850	0,396
	1.00	5.4100	2.88089		

# DISCUSSIÓ

### *Característiques de la mostra*

La mostra està composta per primers episodis psicòtics esquizofrènics, el que implica que la mostra és homogènia, amb pacients que tenen poc temps d'evolució de la malaltia i presumiblement menor afectació per la deterioració que aquesta produeix.

Alhora la mostra la componen pacients joves, en l'adolescència o l'edat adulta primera (mitjana d'edat 22,2 anys), que és una mitjana d'edat menor que la majoria d'estudis previs de primers episodis psicòtics que estudien l'HVAp (36 anys, Yoshimura i cols, 2003) o proves neuropsicològiques (26,3 anys, Hoff i cols, 1999; 25,7 anys Bilder i cols, 2000; 29,9 anys, Albus i cols, 2002). Només s'ha trobat un estudi, de Labarca i cols (1993), que mesura en pacients en tractament amb haloperidol la simptomatologia negativa i la relació amb els nivells d'HVAp, amb una mostra més jove (20 anys).

Respecte els estudis de primers episodis esquizofrènics que mesuren atenció, també s'han descrit a la literatura mostres de pacients de major edat [25,7 anys (Bilder i cols, 2000); 26,1 anys (Hoff i cols, 1999)].

La menor edat de la mostra ha estat condicionada per la inclusió de pacients adolescents i perquè es va limitar l'edat amb la que es podia incloure als malalts a 35 anys, atès que es volia tenir una mostra de pacients amb característiques el més homogènies possibles, amb un temps d'evolució de la malaltia semblant.

En relació al sexe, en l'avaluació basal la mostra estava composta per un 60% d'homes i 40% de dones. Aquest predomini dels homes coincideix amb estudis epidemiològics on les mostres són d'adults joves (Castle i Murray, 1991; Jablensky, 2003).



## **ESTUDI 1: HVAp**

### *Diferències entre pacients i controls*

Entre els subjectes controls i els pacients no hi havia diferències significatives en l'edat.

En relació als nivells d'HVAp dels controls i els pacients a l'avaluació basal quan no havien iniciat tractament antipsicòtic, s'obtingueren diferències estadísticament significatives, presentant els pacients nivells d'HVAp més elevats. Aquests resultats coincideixen amb els de Pickar i cols, 1984; Kim i cols, 2000; Zhang i cols, 2001 i Oades i cols, 2002. En canvi, difereixen dels de Davidson i Davis, 1988. En aquest estudi es va analitzar els nivells d'HVAp en una mostra de 14 pacients esquizofrènics crònics i en un grup control. Els autors expliquen els resultats més elevats d'HVAp en controls que en pacients per la característica de que els pacients eren resistents al tractament i afirmen que aquests resultats no es poden generalitzar a tots els estudis. En aquest sentit, Pickar i cols (1984) coincideixen en què pacients esquizofrènics crònics tractats durant llarg temps amb flufenazina tenen nivells d'HVAp que no es diferencien dels subjectes control.

Així doncs, podria ser que en el nostre estudi trobem diferències entre els nivells d'HVAp de pacients i controls perquè els pacients són primers episodis esquizofrènics i no han estat prèviament tractats amb antipsicòtics, i això es confirmaria amb els resultats dels estudis previs publicats.

### *Evolució dels nivells d'HVAp*

S'observa en les mesures a l'avaluació basal, dies 2,4, 7, 14 i mes 1, una corba d'augment dels nivells d'HVAp després d'iniciar la risperidona i que després del dia 4 disminueix fins arribar a ser uns nivells d'HVAp inferiors als basals a l'avaluació al mes 1. Això es podria

correspondre amb els fenòmens de bloqueig de receptors dopaminèrgics presinàptics els primers dies de tractament amb risperidona que portaria a un augment compensatori de la síntesi i alliberament de dopamina (dia 4, pic màxim) i, a partir de llavors, una adaptació d'aquest bloqueig fins arribar a la despolarització, amb una disminució dels nivells d'HVAp. Aquestes dades coincideixen amb les dels estudis de Harris et al (1984), Davidson i cols (1987) i Davila i cols (1988).

L'evolució dels nivells d'HVAp fou diferent quan els pacients s'agruparen per la simptomatologia predominant (positiva o negativa), cosa que es discuteix més endavant.

#### *Diferències entre l'avaluació basal i al mes 1.*

Els pacients van millorar clínicament al mes de tractament amb risperidona. Això es reflecteix en les escales clíniques on van disminuir les puntuacions entre ambdues avaluacions en les escales de símptomes positius SAPS i de psicopatologia general BPRS. En canvi, l'escala de símptomes negatius SANS es mantenia sense canvis significatius quant a la puntuació total, millorant la puntuació de la subescala Atenció i empitjorant la de la subescala Abúlia-Apatia. Les millores de la simptomatologia psicòtica amb risperidona han estat observades anteriorment en la literatura. Per exemple, Riedel i cols (2004) varen estudiar 82 pacients esquizofrènics als que van retirar la medicació anterior i van tractar amb risperidona durant sis setmanes. Les millores a la simptomatologia varen donar-se en totes les subescales de la PANSS, quan consideraven tots els pacients. En canvi, hi havia un subgrup de pacients no responedors (canvis en l'escala PANSS <30%). En aquests, però, no s'especificava com evolucionaven les subescales de la PANSS. La diferència amb el nostre estudi és que a la nostra mostra hi havia una millora en l'escala SAPS de símptomes

positius però només millores en la subescala Atenció d'entre l'escala SANS de símptomes negatius.

En una mostra de primers episodis psicòtics, Schuepbach i cols (2002) també van reportar una millora clínica amb risperidona després de cinc setmanes de tractament.

Respecte l'HVAp, els nivells també van disminuir de l'avaluació basal a la mensual de forma significativa. La disminució de l'HVAp amb la millora de la clínica ja s'havia reportat en estudis previs amb altres fàrmacs: flufenazina (Pickar i cols, 1984) i haloperidol (Chang i cols, 1990; Davidson i cols, 1991b; Kim i cols, 2000), però no amb risperidona. Pickar i cols (1984) van realitzar un estudi de 5 setmanes de duració amb 8 pacients esquizofrènics crònics que van ser tractats després d'almenys dues setmanes amb placebo amb l'antipsicòtic típic flufenazina. L'administració de flufenazina va produir una disminució dels nivells d'HVAp al llarg de les 5 setmanes. Chang i cols (1990) van reportar una disminució dels nivells d'HVAp només en un subgrup de pacients esquizofrènics responedors a l'haloperidol. Aixímateix Davidson i cols(1991b) van descriure una disminució dels nivells d'HVAp en la submostra de 7/20 pacients esquizofrènics que van respondre al tractament amb haloperidol. En aquesta línia, Kim i cols (2000) estudiaren 25 pacients esquizofrènics que no havien pres antipsicòtics en els darrers sis mesos. Els nivells d'HVAp després de 8 setmanes de tractament amb haloperidol foren inferiors als nivells pretractament.

En canvi, en relació amb un altre antipsicòtic atípic, clozapina, Davidson i cols (1993) en una mostra de pacients esquizofrènics crònics no varen trobar canvis en els nivells d'HVAp després de cinc setmanes de tractament, malgrat la millora clínica. Els autors varen

proposar que la clozapina podria tenir diferent efecte en el recanvi dopaminèrgic que els antipsicòtics típics.

No s'han trobat correlacions significatives entre la simptomatologia mesurada amb les escales de símptomes positius SAPS, de símptomes negatius SANS i de simptomatologia psiquiàtrica general BPRS i els nivells d'HVAp, tant a l'avaluació basal com a la mensual. Altres autors com Bowers i cols, 1984; Maas i cols, 1988; Sharma i cols, 1989; Suzuki i cols, 1992 i Labarca i cols, 1993, tampoc no van trobar aquesta relació; i Wei i cols, 1992 no va trobar relació entre l'HVAp i la gravetat de la malaltia mesurada segons el nivell de funcionament del pacient. En canvi, varen observar una relació positiva entre símptomes i l'HVAp Davis i cols, 1985; Pickar i cols, 1986; Mazure i cols, 1991 i Sumiyoshi i cols, 1997. Entre els possibles motius d'aquests resultats àmpliament contradictoris (hi ha molts estudis a ambdues bandes) podríem esmentar: els tipus de pacients inclosos a les mostres (sense haver pres mai medicació o havent-ne pres, amb un primer episodi psicòtic o amb esquizofrènia d'evolució crònica, amb diferents subtipus d'esquizofrènia –predomini de simptomatologia positiva o negativa-, els diferents tipus d'antipsicòtics utilitzats que modifiquin diferentment l'HVAp o les diferents escales emprades en l'avaluació.

D'altrabanda, en relació al canvi que s'havia produït en el mes de tractament tant en la psicopatologia com en l'HVAp es van mesurar els percentatges del canvi, obtenint-se correlacions significatives positives pel canvi en l'escala de símptomes positius SAPS i pel canvi en l'HVAp. Això voldria dir que la milloria en l'escala SAPS s'associaria amb una disminució de l'HVAp. Sharma i cols (1988) també va reportar en pacients psicòtics una associació entre la millora d'alguns símptomes i la disminució de l'HVAp després de 4

setmanes de tractament (9 pacients amb trifluoperazina, 2 amb liti i 1 amb desipramina). La simptomatologia que ells associaven a aquest canvi va ser la puntuació total de la BPRS, i els ítems preocupacions somàtiques, ansietat, desorganització conceptual i suspicàcia, de la mateixa. Aquests dos darrers ítems de la subescala de simptomatologia positiva de la BPRS serien els que coincidirien amb els resultats del nostre estudi, al ser els corresponents a la simptomatologia positiva. Alhora, Kim i cols (2000) en l'estudi descrit anteriorment van trobar correlacions entre la disminució dels nivells d'HVAp i de la puntuació en l'escala SAPS abans i després de 8 setmanes de tractament antipsicòtic. En conjunt, aquests resultats serien compatibles amb la idea de què el tractament amb risperidona s'associaria a una disminució en l'activitat neuronal en algunes neurones dopaminèrgiques, cosa que ja s'havia descrit pels antipsicòtics típics, ja que la risperidona, encara que es considera un antipsicòtic atípic, té un efecte antagonista en els receptors dopaminèrgics D2 moderat (Yoshimura i cols, 2003).

*Evolució dels nivells d'HVAp i la simptomatologia en pacients amb predomini de la simptomatologia positiva i negativa.*

Globalment, en la mostra de tots els pacients, la simptomatologia millorà i els nivells d'HVAp disminuïren al mes de tractament. Però si agrupem els pacients per la simptomatologia predominant que presentaven, positiva o negativa, observem patrons de canvis en els nivells d'HVAp significativament diferents.

En els pacients amb predomini dels símptomes positius, els nivells d'HVAp bassals eren més elevats que en els dels pacients amb predomini dels símptomes negatius (encara que també aquests presentaven símptomes positius, en ser pacients aguts ingressats). A més, després de 4 setmanes de tractament amb risperidona, els pacients predominantment

positius presentaven una disminució significativa tant de les puntuacions de l'escala de símptomes positius SAPS com dels nivells d'HVAp, que no apareixia en els predominantment negatius, que es mantenien amb uns nivells d'HVAp elevats. Així en l'avaluació al mes 1 els pacients predominantment positius i negatius no es diferenciaven quant a la puntuació en l'escala de símptomes positius SAPS, però sí que ho feien per a la puntuació en l'escala de símptomes negatius SANS i en els nivells d'HVAp.

Així doncs, en els pacients amb predomini dels símptomes negatius no es modificaven les puntuacions en l'escala de símptomes negatius SANS ni els nivells d'HVAp després d'un mes de tractament amb risperidona. Els nivells d'HVAp, doncs, eren més elevats en els pacients amb predomini dels símptomes negatius a l'avaluació al mes 1.

Els nivells d'HVAp elevats associats a la simptomatologia negativa també han estat descrits per Suzuki i cols (1992) i Zhang i cols (2001). En relació a la síndrome deficitària Ribeyre i cols (1991) i Nibuya i cols (1995) han reportat una associació entre pacients amb aquesta síndrome i nivells d'HVAp més elevats. En canvi, Garver i cols (1997); Galinowski i cols (1998); i Yoshimura i cols (2000) no han trobat cap relació entre els símptomes negatius i els nivells elevats d'HVAp, i quant a la síndrome deficitària reporten resultats negatius els estudis de Ribeyre i cols (1994) i Thibaut i cols (1998).

Les discrepàncies entre el nostre estudi i els que obtenen resultats similars i els que no troben relació entre els símptomes negatius i els nivells elevats d'HVAp podrien ser perquè s'han inclòs pacients psicòtics amb diversos diagnòstics (Garver i cols, 1997), temps d'evolució de la malaltia llarg (major de cinc anys) (Garver i cols, 1997) i sense tractament enlloc de mai tractats (Garver i cols, 1997; Galinowski i cols, 1998) o per mostra petita (Galinowski i cols, 1998).

També Labarca i cols (1993) en un estudi amb 15 pacients esquizofrènics mai tractats amb antipsicòtics que rebien tractament amb haloperidol durant cinc setmanes, van trobar una associació positiva entre els nivells d'HVAp i els símptomes negatius. A més a més, van observar una millora en alguns ítems de l'escala de símptomes negatius SANS en aquest temps, mentre que els nivells d'HVAp no es van modificar. Els autors subratllen el paper de l'haloperidol en la disminució de la simptomatologia negativa. En el nostre estudi, només la subescala Atenció de l'escala SANS va millorar al mes de tractament. Posteriorment aquesta subescala ha estat considerada per alguns autors com formant part del factor desorganització més que dels símptomes negatius (Liddle i cols, 1987; Peralta i cols, 1992), i d'altres han considerat que forma part tant dels factors desorganització com psicòtic i símptomes negatius (Miller i cols, 1993).

En el nostre estudi, en canvi, la subescala Abúlia-Apatia ha empitjorat després d'un mes de tractament amb risperidona. Aquest empitjorament no es relaciona amb la dosi de risperidona o dels altres medicaments permesos.

### **Avaluació anual**

L'HVAp mesurat en l'avaluació basal i en les diferents avaluacions de l'episodi agut, mes 1 i mes 3 no es va relacionar significativament amb la simptomatologia ni amb el funcionament global a l'any de seguiment. Així doncs, l'HVAp no seria un marcador de pronòstic a l'any d'un primer episodi psicòtic quan s'utilitzen com a variables que mesuren la situació clínica les escales que avaluen símptomes positius (SAPS), símptomes negatius (SANS), psicopatologia general (BPRS) i funcionament global (GAS), escales que abarcaven els factors més importants per a avaluar el pronòstic segons Wing (1988).

En canvi, en relació amb la simptomatologia, els símptomes negatius mesurats amb l'escala SANS a l'avaluació basal s'associaven de forma inversa a la puntuació de l'escala GAS de funcionament global a l'any de seguiment. Tant la puntuació total de l'escala SANS com les subescales Abúlia-Apatia i Anhedònia-Insociabilitat s'associaven inversament a la puntuació de l'escala GAS. Per tant, podríem dir que la simptomatologia negativa avaluada abans d'iniciar el tractament antipsicòtic s'associaria al pronòstic a l'any de tractament en primers episodis esquizofrènics. El possible valor predictiu del tipus de simptomatologia inicial també s'havia postulat en relació al pronòstic a llarg termini (Deister i cols, 1991). Recentment, un estudi del grup d'Andreasen (Milev i cols, 2005) ha reportat que la simptomatologia negativa, juntament amb l'atenció, la velocitat de processament i la memòria verbal es relacionen amb el pronòstic posterior. En aquest estudi la mostra consistia en 99 pacients amb primer episodi d'esquizofrènia que varen ser seguits uns 7 anys de mitja. En la valoració basal els símptomes negatius explicaven un 11% de la variança en el pronòstic, mentre que en el seguiment arribaven a explicar fins a un 47,5% de la mateixa.

#### *Diferències entre pacients amb predomini de la simptomatologia positiva i negativa*

Els pacients amb predomini de la simptomatologia negativa a l'avaluació basal presentaven un pitjor funcionament global a l'any de seguiment. Això coincideix amb la correlació negativa entre símptomes negatius mesurats amb l'escala SANS i funcionament global mesurat amb l'escala GAS que s'obtenia en el conjunt de la mostra de pacients.



## **ESTUDI 2. PROVES ATENCIONALS**

Aquest estudi mesurava proves atencionals en 3 moments diferents de l'evolució de pacients amb un primer episodi psicòtic: en el moment agut, als 3 mesos del mateix i després d'un any. Hi ha una sèrie de conclusions bàsiques que en podem extraure:

*1-Evolució de les proves atencionals amb el temps.* Es produeix una millora, que és significativa en alguna de les variables, d'ambdós test tant en l'avaluació als 3 mesos com en l'annual respecte a l'avaluació basal (pacient agut). Així, en l'avaluació als 3 mesos ha millorat les variables Paraules del test d'Stroop i errors d'omissió i d' del CPT. En l'avaluació a l'any la millora comprèn totes les variables del test d'Stroop i les variables errors d'omissió i d' del CPT.

També descriuen millores en les avaluacions atencionals en estudis longitudinals de primers episodis psicòtics o esquizofrènics (Hoff i cols, 1999; Gold i cols, 1999, Schuepbach i cols, 2002) i en pacients esquizofrènics crònics (Bilder i cols, 1991; Sweeney i cols, 1991; Harvey i cols, 2000).

En canvi, Hong i cols (2002) en un estudi on es mesurava l'efecte de la risperidona en l'atenció de 17 primers episodis psicòtics, no van trobar ni una millora significativa ni una deterioració significativa en els tests després de 8 setmanes de tractament. Hi ha que tenir en compte que la segona avaluació és a les 8 setmanes i en el nostre estudi és a les 12 setmanes, i aquesta diferència de temps en la segona avaluació podria influir en el resultat. En aquesta línia, Censits i cols (1997) tampoc van descriure canvis en l'atenció mesurada amb el test d'Stroop i el CPT en una mostra de 60 pacients esquizofrènics, dels quals 30 eren primers episodis i la majoria d'aquests mai havien pres tractament antipsicòtic, en dues

avaluacions separades una mitjana de 19 mesos entre elles. A més, aquest grup va descriure que separant la mostra entre pacients amb primers episodis i pacients esquizofrènics més evolucionats tampoc no hi havia diferències en les avaluacions neuropsicològiques, amb el que conclouen que la medicació no tenia un efecte deteriorant. En aquest estudi, però, la medicació antipsicòtica no era homogènia i l'avaluació de l'atenció s'inclouïa en una àmplia bateria neuropsicològica, el que podria produir un efecte cansament als malalts.

*2-Associació de les proves atencionals i la simptomatologia.* S'observa una associació de diverses variables de les proves atencionals amb la simptomatologia negativa, en els tres moments de l'avaluació. Així, en l'avaluació basal els errors d'omissió del CPT correlacionaven significativament amb l'alògia, i existia una tendència a la significació dels errors d'omissió i la d' amb la puntuació total de l'escala de símptomes negatius SANS i dels errors de comissió amb l'anhedònia. En l'avaluació als 3 mesos, eren variables del test d'Stroop les que correlacionaven amb la simptomatologia: Colors, Paraules-Colors i Interferència correlacionaven negativament amb la puntuació total de la SANS, Paraules-Colors negativament amb les subescales Pobresa afectiva i Alògia de la SANS i Interferència també negativament amb la subescala Pobresa afectiva. En l'avaluació a l'any, la variable Paraules del test d'Stroop correlacionava negativament amb la puntuació total de l'escala de símptomes negatius SANS i amb la subescala de Pobresa afectiva; i en el CPT la variable errors de comissió correlacionava positivament amb la subescala d'Alògia de la SANS i la variable  $\beta$  positivament amb la subescala d'Anhedònia. Aquesta darrera relació significativa implicaria que els pacients amb puntuacions més elevades d'anhedònia tendrien a respondre menys, serien més conservadors ( $\beta$  elevada).

Globalment, aquests resultats implicarien que tant en l'avaluació basal del pacient agut amb un primer episodi esquizofrènic com als 3 mesos i un any d'aquesta avaluació, la simptomatologia negativa es relacionaria amb les proves cognitives atencionals. En general, a major puntuació de la simptomatologia negativa (destacant els ítems alògia i pobresa afectiva), pitjor rendiment a les proves atencionals.

En la literatura publicada, la relació entre els resultats de les proves atencionals i els símptomes negatius mesurats amb l'escala SANS s'ha observat també a l'estudi de Bilder i cols (2000a) i Schuepbach i cols (2002), i la relació entre els resultats de les proves d'atenció i la subescala d'Alògia de la SANS també s'ha observat en altres estudis (Bilder i cols, 2000b, Hong i cols, 2002). Alhora, Milev i cols (2005) han reportat una relació entre els símptomes negatius més greus i una major deterioració en cadascun dels dominis cognitius, incloent-hi l'atenció. De fet, s'ha associat una reducció en els símptomes negatius amb una millora en la realització de les proves atencionals (Schuepbach i cols, 2002).

Consistent amb d'altres estudis, els símptomes psicòtics positius no es varen relacionar amb els resultats de les proves atencionals. Així en cap de les avaluacions s'han trobat correlacions entre les puntuacions de l'escala de símptomes positius SAPS i les variables atencionals. Aquest resultat coincideix amb els publicats per Hoff i cols, 1999; Heaton i cols, 2001 i Milev i cols, 2005. Això voldria dir que la simptomatologia positiva no afectaria els resultats de les proves atencionals.

*3-Relació entre l'antipsicòtic risperidona i les proves atencionals.* Es va trobar una associació positiva entre la dosi de risperidona i el temps de resposta del CPT en l'avaluació a l'any. O sigui, que els pacients que prenen una dosi més alta de risperidona tardaven més en respondre a l'estímul objectiu. Això podria voler dir que els pacients amb major dosi de

risperidona estan més alentits, però pot interpretar-se també com que aquests pacients són més greus i presenten un dèficit motor que també pot estar lligat a la pròpia malaltia i no als possibles efectes de la medicació antipsicòtica. En aquesta línia, no s'han trobat correlacions entre la puntuació en l'escala d'avaluació de símptomes extrapiramidals Simpson-Angus i les proves atencionals a l'any. Bilder i cols (2000) en un estudi longitudinal de primers episodis psicòtics també han descrit una correlació significativa entre la dosi d'antipsicòtic en el moment de l'avaluació i el resultat de les proves atencionals. Aquests autors indiquen que això podria suggerir que els pacients amb símptomes més greus i refractaris al tractament tindrien més alteracions neuropsicològiques i rebrien més dosi d'antipsicòtics. Stip i Lussier (1996) també han descrit una millora de l'atenció selectiva i l'alerta amb risperidona.

En canvi, recentment, Daban i cols (2005) han presentat un estudi en el que comparen proves cognitives en una mostra d'esquizofrènics amb un inici recent que no han estat tractats (n=19), un grup similar que han estat tractats (n=19) i un grup control, i conclouen que la monoteràpia amb antipsicòtics no produeix un clar benefici ni un efecte negatiu major en els dominis cognitius atencionals ni de memòria de treball quan s'exclouen els efectes secundaris extrapiramidals. Hi ha que tenir en compte, però, que el temps d'evolució dels diferents grups és significativament diferent i que els pacients en tractament antipsicòtics van rebre tractament durant menys d'un any.

*4-Proves atencionals i pronòstic.* En relació al pronòstic a l'any del diagnòstic d'un primer episodi esquizofrènic, s'obtingueren associacions significatives entre les variables resultats del CPT errors d'omissió i d' en l'avaluació basal i la puntuació total de l'escala de simptomatologia psiquiàtrica general BPRS en l'avaluació a l'any.

En canvi, no es relacionen els resultats de les proves atencionals bassals amb el funcionament global mesurat amb el GAS a l'any, a diferència de Kurtz i cols (2005) i Milev i cols (2005), utilitzant diferents tasques atencionals i escales per avaluar el pronòstic. Així, Kurtz i cols (2005) troben en pacients esquizofrènics que la vigilància visual avaluada a l'iniciar l'estudi s'associa al resultat de la *Quality of Life Scale* (QLS) a l'any de seguiment. En aquest estudi la vigilància visual mesurada amb la versió Gordon Diagnostic System-CPT, predeia la majoria de la variança (21%) de l'escala QLS. Les crítiques a aquest estudi vindrien, en part, perquè s'utilitza una escala per avaluar pronòstic (QLS) que és autoadministrada i pot no ser fiable en una mostra de malalts mentals greus. D'altrabanda, Milev i cols (2005) descriuen en una mostra de primers episodis esquizofrènics que l'atenció mesurada entre d'altres amb el test d'Stroop i el Trail Making Test és un dels predictors del funcionament social global. Aquest es mesurava amb l'escala *Psychiatric Status You Currently Have*.

L'associació significativa de les proves atencionals bassals només amb l'escala de psicopatologia general BPRS ens dona una apreciació parcial del pronòstic, ja que la influència dels símptomes en el funcionament socio-laboral del pacient és molt variable.

*5-Proves atencionals i nivells d'HVAp.* No es va trobar cap associació significativa entre els nivells d'HVAp i els resultats de les proves atencionals CPT i Stroop en les avaluacions repetides que es varen dur a terme. Congruent amb el nostre estudi, Yang i cols (2004) no varen observar cap relació entre les variables d'una tasca atencional i la unió als receptors D2 mesurat amb SPECT en una mostra de pacients esquizofrènics. Aquests resultats no recolzen estudis previs publicats al voltant de la implicació dopaminèrgica en l'atenció (Posner i Petersen, 1990; Coull, 1998, Glickstein i cols, 2005).

En relació a altres estudis sobre la relació entre HVA i cognició, Kahn i cols (1994) van estudiar 17 esquizofrènics crònics a qui van mesurar HVA a líquid cefalorraquidi i van realitzar proves neuropsicològiques de memòria verbal i visuoespacial i funcions executives. Varen concloure que els nivells baixos d'HVA predeien el dèficit en els resultats dels tests. Les diferències respecte el nostre estudi podrien deure's al diferent tipus de mostres de pacients (crònics versus primers episodis) i a què l'HVA plasmàtic, malgrat s'ha dit que és una mesura prou fiable de la dopamina cerebral (Amin i Friedhoff, 1997), pot arribar a representar-la en un menor percentatge que l'HVA en líquid cefalorraquidi. D'altrabanda, Gilbertson i cols (1994) van estudiar el rendiment en proves de memòria, on s'inclouïa el digit span (considerat una prova atencional) i els nivells d'HVAp en pacients esquizofrènics tractats amb haloperidol, als que després es retirava la medicació i tornava a avaluar-se la memòria. Es va observar que els pacients en que els nivells d'HVAp augmentaven presentaven una deterioració en les proves de memòria globals, però no al digit span. Això estaria d'acord amb el nostre estudi, on tampoc s'observa cap relació entre l'HVAp i les proves d'atenció.

# CONCLUSIONS

- Els pacients diagnosticat d'un primer episodi esquizofrènic i els controls tenen nivells d'HVAp diferents, essent més elevats els nivells d'HVAp de la mostra de pacients.
- Els nivells d'HVAp evolucionen de forma diferent en pacients amb predomini de la simptomatologia positiva i negativa, mantenint-se més elevats en els pacients predominantment negatius des de l'avaluació basal pretractament fins el mes 1.
- Els nivells d'HVAp i les proves atencionals a l'avaluació basal no es relacionen amb la simptomatologia psicòtica a l'any de tractament, pel que no es poden utilitzar com a marcadors pronòstic en pacients diagnosticats d'un primer episodi esquizofrènic, segons les variables i la mostra del nostre estudi.
- La simptomatologia negativa en l'avaluació basal abans d'iniciar el tractament en pacients amb un primer episodi esquizofrènic és una variable associada al pronòstic i es relaciona amb el funcionament global a l'any de tractament mesurat amb l'escala GAS.
- L'avaluació dels pacients al mes des de l'inici del tractament és força important perquè permet confirmar les diferències observades entre els pacients amb un primer episodi esquizofrènic amb predomini de la simptomatologia positiva dels que presenten un predomini dels símptomes negatius, essent en aquests darrers més elevats els nivells d'HVAp.
- Els pacients amb predomini de la simptomatologia negativa responen de forma diferent a la risperidona que els pacients amb predomini dels símptomes positius. Així, els pacients de la nostra mostra amb més símptomes negatius no presenten una



disminució ni en la puntuació a l'escala d'avaluació de símptomes negatius SANS ni en els nivells d'HVAp després d'un mes de tractament amb aquest fàrmac.

- Els resultats de les proves atencionals milloren als 3 mesos i a l'any respecte a l'avaluació basal en la nostra mostra de primers episodis esquizofrènics. Les millores es donen a l'avaluació anual en totes les variables del test d'Stroop i els errors d'omissió i la d' del CPT.
- Aquests resultats de les proves atencionals es relacionen amb la simptomatologia negativa que presenten els pacients, tant a l'avaluació pretractament com després d'iniciar-lo (als tres mesos i a l'any). Així, el fet de presentar més símptomes negatius s'associaria a un major deficit atencional al llarg del tractament.
- No s'ha observat una associació entre els nivells d'HVAp i les proves atencionals en cap de les avaluacions, pel que no es pot establir una relació entre l'HVAp com a mesura indirecta de la dopamina cerebral i les proves atencionals.

# LIMITACIONES

### 1. Mostra

La mostra a l'inici de l'estudi és considerable (n=40), però es perden subjectes durant l'estudi longitudinal a l'any (n=31), al deixar de venir alguns pacients al seguiment ambulatori. Tenint en compte aquest factor de pèrdua de mostra, seria important tenir un tamany inicial de mostra més gran.

### 2. Grup control

Falta un grup control per les proves atencionals per tal de comparar més acuradament els resultats del nostre estudi.

### 3. Tractament

Malgrat es va iniciar a tots els pacients el tractament antipsicòtic amb risperidona 6 mg/dia la primera setmana de tractament, després el disseny de l'estudi era naturalístic. O sigui, la dosi de risperidona es podia modificar segons l'estat clínic i es podia canviar el tractament per criteri mèdic. Això ha fet que a l'arribar a l'any de seguiment 22 pacients dels 31 pacients finals (70,97%) continuessin amb aquest tractament. La resta de pacients prenen altres fàrmacs antipsicòtics.

### 4. HVAp

Les mesures dels nivells d'HVA en plasma tenen unes limitacions inherents a la quantitat d'HVA cerebral que representen aquests, que ja s'han comentat a la introducció. A més, hi ha una gran variabilitat en els resultats, cosa que també havia estat apuntada per Kelley et al (1999).

5. Possible interferència de la psicopatologia en les proves atencionals bassals. Al ser pacients aguts es podria pensar que hi hauria força interferència al realitzar les proves atencionals. Tot i això, la realització de les proves en el període agut també s'ha reportat en d'altres estudis com el de Robinson i cols (1999) i s'ha afirmat que la presència de psicosis no sembla afectar a la fiabilitat del rendiment en les proves neuropsicològiques (Heaton i cols, 2001; Harvey i cols, 1995).

# **PUNTS FORTS**

1. Homogeneïtat del diagnòstic: tots els pacients presentaven primers episodis psicòtics esquizofrènics, sortint de la mostra si presentaven un episodi maníac en el seguiment. En ser primers episodis els pacients tenien menor temps de duració de la malaltia amb el que això implica (menys deterioració clínica i cerebral)

2. Homogeneïtat quant a ser naive d'antipsicòtics, important alhora d'estudiar el sistema dopaminèrgic per l'efecte dels antipsicòtics sobre el nucli estriat i l'augment de receptors dopaminèrgics amb el tractament, el que podria distorsionar els resultats.

3. Homogeneïtat del tractament. A l'utilitzar el mateix antipsicòtic, no es pot considerar el tipus de tractament antipsicòtic com una variable interferidora en els nivells d'HVAp; només la dosi pot tenir un paper en això.

4. Estudi prospectiu, el que té com a avantatges: poder fer un disseny apropiat al que es vol estudiar, modificar algunes coses si sorgeixen dificultats o s'observen paràmetres que es podrien avaluar de forma diferent, etc.

# REFERÈNCIES

Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schiz Res* 1997; 23: 197-204.

Addington J, Addington D. Visual attention and symptoms in schizophrenia: a 1-year follow-up. *Schiz Res* 1998; 34: 95-99

Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl 22): 39-44.

American Psychiatry Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Press, 1995.

Amin F, Davidson M, Davis KL. Homovanillic acid measurement in clinical research: a review of methodology. *Schizophr Bull* 1992;18:123-48.

Amin F, Davison M, Kahn RS, Schmeidler J, Stern R, Knott PJ, Apter S. Assessment of the Central Dopaminergic Index of plasma HVA in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21:53-66.

Amin F, Friedhoff AJ. Plasma HVA as a tool to investigate presynaptic brain dopaminergic activity. En: Friedhoff AJ, Amin F (eds.) *Plasma homovanillic acid in schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Press, Inc. 1997. p. 1-16.

Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). 1984. The University of Iowa, Iowa City.

Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). 1983. The University of Iowa, Iowa City.

Andreasen NC i Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.

Andreasen NC, Ehrhart JC, Swayze VW, Flaum M. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 35-44

Anggard E, Lewander T, Sjöquist B. Determination of homovanillic acid turnover in man. *Life Sci* 1974;15:111-22.

Arnsten AF. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 151-162.

Aymard N, Viala A, Stein I, Caroli F. Pharmacoclinical correlations in schizophrenic patients treated with haloperidol decanoate: clinical evaluations, concentrations of plasma and red blood cell haloperidol and its reduced metabolite, and plasma homovanillic acid. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1119-35.



Bacopoulos NG, Heninger GR, Roth RH. Effects of haloperidol and probenecid on plasma and CSF dopamine metabolites in the rhesus monkey (*Macacca mulatta*). *Life Sci* 1978;23:1805-12.

Baeza I, Salvà J, Bernardo M, Gaya J, Goikolea JM, Valdés M. Effects of risperidone on plasma homovanillic acid and prolactin in acute non-medicated schizophrenic patients. Presentat al 12<sup>th</sup> Congress of the European College of Neuropsychopharmacology 1999 Sep 21-25 Londres, Gran Bretanya.

Baeza I, Bernardo M, Pérez-Gómez M, Junqué C, Deulofeu R. Psychopathology, attentional functioning and homovanillic acid levels in early onset and later onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003, 60 (suppl):3.

Baker NJ, Kirch DG, Waldo M, Bell J, Adler LE, Hattox S, Murphy R, Freedman R. Plasma homovanillic acid and prognosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 192-196.

Barch DM, Carter CS, Hachten PC, Usher M, Cohen J. The "benefits" of distractibility: mechanisms underlying increased Stroop effects in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:749-62.

Bernard D, Lançon C, Bougerol T. Apport des modèles attentionnels à la compréhension des schizophrénies. *L'Encéphale* 1997;XXIII:113-8.

Bernardo M, Parellada E, Baeza I, Salvà J. La esquizofrenia. *Medicine* 1999; 7: 5034-5046.

Bernardo M, Baeza I, Deulofeu R, Goti J, Plana M. Plasma homovanillic acid differences between predominant positive and negative first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2003, 60 (suppl):98.

Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacology Bull* 1992;28:353-66.

Bland RC, Orn H. Fouteen-year outcome in early schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:327-38.

Bowers MB, Swigar ME, Jatlow PI, Goicoechea N. Plasma catecholamine metabolites and early response to haloperidol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:248-51.

Bowers MB. Characteristics of psychotic inpatients with high or low HVA levels at admission. *Am J Psychiatry* 1991;148:240-243.

Bowers MB Jr., Mazure CM. Studies of the clinical correlates of elevated plasma catecholamine metabolites. En: Friedhoff AJ, Amin F (eds.) *Plasma homovanillic acid in schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Press, Inc. 1997. p. 17-26.

Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 312-328.

Braver TS, Cohen JD. Dopamine, cognitive control and schizophrenia: the gating model. *Prog Brain Res* 1999;121:327-50.

Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 49: 239-46.

Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA. Thalamus size and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;71:473-84.

Broadbent DE. *Perception and communication*. Pergamon Press, London, 1958

Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment of neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994;36:717-25.

Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter TW Jr. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 363-70.

Bunney BS. Effects of acute and chronic neuroleptic treatment on the activity of midbrain dopamine neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 537:77-87.

Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WTJ. Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:804-11.

Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, Miozzo R, Prikryl R, Shaw R, Davis K. Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;64:53-62.

Byrne W, Kemether E, Jones L, Haroutnlian V, Davis KL. The neurochemistry of schizophrenia. En: Charney DS, Nestler EJ, Munney BJ (eds). *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 1999. págs. 156-75.

Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982; 8: 470-484.

Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Tamminga C, Wood F. Strong inference, theory testing and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 825.

Cassens G, Inglis AK, Applebaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990;16:477-99.

Castle D i Murray R. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1991;33:1399-1412.

Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*;1997;24:289-98.

Chang WH, Scheinin M, Burns RS, Linnoila M. Rapid and simple determination of homovanillic acid in plasma using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Acta pharmacol toxicol* 1983;53:275-279.

Chang WH, Chen TY, Lin SK, Lung FW, Lin WL, Hu WH, Yeh EK. Plasma catecholamine metabolites in schizophrenics: evidence for the two subtype concept. *Biol Psychiatry* 1990;27:510-8.

Chang WH and Hwu HG. Plasma HVA and subtyping of schizophrenia. In: *Plasma Homovanillic acid in schizophrenia*, Eds: Friedhoff AJ, Amin F. American Psychiatric Press, Washington, 1997, pp 43-59.

Chen PS, Yang YK, Su S-F, Liao Y-Ch, Chang JW, Yeh TL. Correlation between scores on Continuous Performance Test and plasma concentration for schizophrenic patients on risperidone. *Psych Clin Neurosci* 2004;58:168-72.

Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 1992;99:45-77.

Colodrón A. Desde Philippe Pinel hasta el Handbuch de Bumke; desde la Revolución Francesa hasta la Segunda Guerra Mundial. En: *Las esquizofrenias. Síndrome de Kraepelin-Bleuler*. Ed: Siglo XXI Editores, Madrid, 1990, págs: 43-8.

Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling. Global attentional deviance as a marker of risk of schizophrenia: specificity and predictive validity. *J Abn Psychology* 1985;94:470-86.

Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:31-46.

Corripio I, Pérez V, Catafau AM, Mena E, Carrió I, Álvarez E. Striatal D2 receptor binding as a marker of prognosis and outcome in untreated first-episode psychosis. *Neuroimage* 2005; in press.

Coryell WH i Zimmerman M. HPA axis hyperactivity and recovery from functional psychoses. *Am J Psychiatry* 1989;146:473-8.

Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progr Neurobiol* 1998; 55: 343-361.

Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process. *Br Med J* 1980;280:66-8.

Cuesta MJ, Peralta V, Gil P, Artamendi M. Psychopathological dimensions in first-episode psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253;73-9.

Daban C, Amado I, Bourdel MC, Loo H, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005;39:391-398.

Dalmaz Y, Favre R, De Haut M, Tavitian E, Peyrin L. The dynamics of dopamine metabolism in the rat superior cervical, coeliac and mesenteric ganglia. *Eur J Pharmacol* 1985;114:209-17.

Davidson L i McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:34-42.

Davidson M, Giordani AB, Mohs RC, Mykytyn VV, Platt S, Aryan ZS, Davis KL. Control of exogenous factors affecting plasma homovanillic acid concentration. *Psychiatry Res* 1987a;20:307-12.

Davidson M, Losonczy MF, Mohs RC. Effects of debrisoquin and haloperidol on plasma homovanillic acid concentration in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1987b; 1: 17-23.

Davidson M, Davis KL. A comparison of plasma homovanillic acid concentration in schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 561-63.

Davidson M, Kahn RS, Powchik P, Warne P, Losonczy MF, Kaminsky R Apter R, Jaff S, Davis KL. Changes in plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients following neuroleptic discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 73-76.

Davidson M, Kahn RS, Knott P, Kamisky R, Cooper M, DuMont K, Apter S, Davis KL. Effects of neuroleptic treatment on symptoms of schizophrenia and plasma homovanillic acid concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 910-13.

Davidson M, Kahn RS, Stern RG, Hirschowitz J, Apter S, Knott P, Davis KL. Treatment with clozapine and its effect on plasma homovanillic acid and norepinephrine concentrations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993;46:151-63.

Davila R, Manero E, Zumarraga M, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ. Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:564-7.

Davila R, Zumarraga M, Andia I, Almoguera-Abad A, Friedhoff AJ. Early increase of plasma HVA during neuroleptic treatment: a tool for outcome prediction and for subtyping of schizophrenia. In: Plasma Homovanillic acid in schizophrenia, Eds: Friedhoff AJ, Amin F. American Psychiatric Press, Washington, 1997, pp 89-90.

Davis KL, Davidson M, Mohs RC, Kendler KS, Davis BM, Johns CA, DeNigris Y, Horvarth TB: Plasma homovanillic acid concentration and the severity of schizophrenic illness. *Science* 1985; 227:1601-2.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-86.

Deister A, Marneros A, Rohde A. Long-term outcome of patients with a positive initial episode versus patients with a negative initial episode. In: Negative versus positive schizophrenia. Eds: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT. Springer-Verlag, Berlin, 1991. Pàgs:208-218.

Drebing CJ, Freedman R, Waldo M, Gerhardt GA. Unconjugated methoxylated caathecolamine metabolites in human saliva: quantitation methodology and comparison with plasma levels. *Biomed Chromatogr* 1989;3:217-20.

Duncan E, Wolkin A, Angrist B, Sanfilippo M, Wieland R, Cooper TB, Rotrosen J. Plasma homovanillic acid in neuroleptic responsive and nonresponsive schizophrenics. *biol Psychiatry* 1993;34:523-8.

DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Ed. Masson, Barcelona.

Earle-Boyer EA, Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Continuous performance tests in schizophrenic patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Res* 1991;37:37-46.

Easterbrook JA. The effect of emotion on cue utilization and the organization and behavior. *Psychol Rev* 1959;66:183-201.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.

Engelhardt DM, Rosen B, Feldman J, Engelhardt JAZ, Cohen P. A 15-year follow-up of 646 schizophrenic outpatients. *Schizophr Bull* 1982; 8:493-503.

Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA. A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *J Psych Res* 1992;26:405-26.

Everett J, Laplante L, Thomas J. The selective attention deficit in schizophrenia: limited resources or cognitive fatigue? *J Nerv Men Dis* 1989;177:735-8.

- Frances A, First MB, Pincus HA. DSM-IV. Guía de uso. Masson, Barcelona, 1997.
- Fri CG; Wiesel FA, Sedvall G. Simultaneous quantification of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid by mass fragmentography. *Life Sci* 1974;12:2469-80.
- Galinowski A, Poirier MF, Aymard N, Leyris A, Beauverie P, Bourdel MC, Loo H. Evolution of plasma homovanillic acid (HVA) in chronic schizophrenic patients treated with haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinava* 1998;97:458-66.
- García A, Galinowski A, Guicheney P. Free and conjugated plasma homovanillic acid in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 87-96.
- Gilbertson MW, Yao JK, van Kammen DP. Memory and plasma HVA changes in schizophrenia: are they episode markers? *Biol Psychiatry* 1994;35:203-6.
- Glickstein SB, Desteno DA, Hof PR, Schmauss C. Mice lacking dopamine D2 and D3 receptors exhibit differential activation of prefrontal cortical neurons during tasks requiring attention. *Cereb Cortex* 2005;15:1016-24.
- Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Winberger DR. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psych Med* 1993a; 23: 71-85.
- Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993b;162;43-8.
- Golden CJ. Stroop Color and word test. Chicago: Stoelting.
- Golden CJ. Manual del Stroop. Test de colores y palabras. Tea ediciones, 3ª Edición, Madrid, 2001.
- Goldman-Rakic PS. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. *Psychopath Brain* 1991; 1-23
- Goldstein DS, Chang PC, Smith CB, Herscovitch P, Austin SM, Eisenhofer G, Kopin IJ. Dosimetric estimates for clinical positron emission tomographic scanning after injection of [18F]-6-fluorodopamine. *J NuclMed* 1991;32:102-10.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41:1-24.
- Grace AA. Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm, General Section* 1993;91:111-34.
- Grapperon J and Delage M. Test de Stroop et schizophrénie. *L'Encéphale* 1999;25:50-58.

Green AI, Alam MY, Boshes RA, Bojierah JT. Haloperidol response and plasma catecholamines and their metabolites. *Schizophr Res* 1993; 10: 33-37

Green AI, Alam MY, Sobieraj JT, Boshes RA. Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites. *Psychiatry Res* 1993; 46: 139-149

Green AI, Tsuang MT, Schildkraut JJ. Catecholamines, their metabolites, and response to typical and atypical neuroleptics: toward an understanding of the mechanisms of action of neuroleptic drugs. In: *Plasma Homovanillic acid in schizophrenia*, Eds: Friedhoff AJ, Amin F. American Psychiatric Press, Washington, 1997, pp 61-77.20:603-611.

Greenblatt DJ, Scavone JM, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Cognitive effects of beta-adrenergic antagonists after single doses: pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, atenolol, lorazepam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:577-84.

Guy W (de): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*: Publication ADM 76-338. Rockville, Md, US Department of Health, Education and Welfare, 1976. p. 217-222.

Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993;34:702-12.

Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:24-32.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.

Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2004;3:42-59.

Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, Csernasky JG. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacol* 1996; 15:361-9.

Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1336-41.

Hong KS, Kim JG, Koh HJ, Koo MS, Kim JH, Lee D, Kim E. Effects of risperidone on information processing and attention in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 53:7-16.

Hovevey-Sion D, Kopin IJ, Stull RW, Goldstein DS. Effects of monoamine oxidase inhibitors on levels of catechols and homovanillic acid in striatum and plasma. *Neuropharmacol* 1989; 28:791-7.

Igualá I, Deulofeu R, CasalsG Augé JM, Baeza I, Bernardo I. Importancia del tiempo de reposo en la obtención de la muestra para la determinación del ácido homovanílico en plasma. Presentat al Congreso Nacional de Bioquímica, Málaga, 2004.

Jablensky A. The epidemiological horizon. In: *Schizophrenia*. Eds: Hirsch SR i Weinberger D. Blackwell Science Ltd., GB, 2003, pàgs:203-31.

Javaid JI, Liu TS, Maas JW, Davis JM. Measurement of 3-methoxy-4-hydroxy phenilacetic acid (HVA) in plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-EC). *Anal Biochemistry* 1983;135:326-31.

Javaid JI, Sharma RP, Janicak PG. Plasma HVA in psychiatric patients:longitudinal studies. *Psychopharmacol Bull*1990;26:361-5.

Judd Finkelstein JR, Cannon TD, Gur RE, Gur RC, Moberg P. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Ab Psychology* 1997; 106: 203-212.

Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RSE, Apter S, Neale JM, Mohs RC, Davis KL. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr Res* 1994;217-24.

Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schiz Bull* 1999;25:201-21.

Kelley ME, Yao JK, van Kammen DP. Plasma catecholamine metabolites as markers for psychosis and antipsychotic response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:603-10.

Kendler KS, Heninger GR, Roth RH. Brain contribution to the haloperidol-induced increase in plasma homovanillic acid. *Eur J Pharmacol* 1981; 71: 321-26.

Kendler KS, Mohs RC, Davis KL. The effects of diet and physical activity on plasma homovanillic acid in normal human subjects. *Psychiatry Res* 1983;8:215-23.

Kim Y, Kim L, Lee M. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophrenia Research* 2000; 44:165-75.



King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990;157:799-811.

Kobayashi T, Kato S. Psychopathology and outcome of first-admission schizophrenic patients: hypochondriac-ceanestopathic symptoms as predictors of an unfavorable outcome. *Psychiatr Clin Neurosci* 2004;58:567-572.

Kopin IJ, Bankiewicz KS, Harvey-White J. Assessment of brain dopamine metabolism from plasma HVA and MHPG during debrisoquine treatment: validation in monkeys treated with MPTP. *Neuropsychopharmacol* 1988a;1:119-25.

Kopin IJ, White JH, Bankiewicz K. A new approach to biochemical evaluation of brain dopamine metabolism. *Cel Mol Neurobiol* 1988b;8:171-9.

Kremen WS, Tsuang MT, Faraone SV, Lyons MJ. Using vulnerability indicators to compare conceptual models of genetic heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Men Dis* 1992;180:141-52.

Labarca R, Silva H, Jerez S, Ruiz A, Forray MI, Gysling K, Andres ME, Bustos G, Castillo Y, Hono H. Differential effects of haloperidol on negative symptoms in drug-naive schizophrenic patients: effects on plasma homovanillic acid. *Schizophrenia Research* 1993;9:29-34.

Lambert GW, Eisenhofer G, Cox HS. Direct determination of homovanillic acid release from the human brain and indicator of central dopaminergic activity. *Life Sci* 1991; 49: 1061-72.

Leff J, Sartorius N, Jablensky A. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. En: Häfner H, Gattaz WF (eds.). *Search for the causes of schizofrenia*. Berlin: Springer-Verlag; 1991, Vol II. P. 57-66.

Levin S, Yurgelunn-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *J Abn Psychology* 1989;98:341-56.

Lewis SW, Owen MJ, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: methodology and mechanisms. In: Shultz SC and Tamminga CA (eds.). *Schizophrenia: Scientific Progress*. Oxford: Oxford University Press. 1989. p. 56-68.

Lieberman JA, Alvir JMJ, Woerner M, Degreef G, Bilder RM, Ashtari M, Bogerts B, Mayerhoff DI, Loebel A, Levy D, Hinrichsen G, Szymanski S, Chakos M, Borenstein M, Kane JM. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophr Bull* 1992;18:351-71.

Lindenmayer JP, Iskander A, Park M, Apergi FS, Czobor P, Smith R, Allen D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:521-7.

Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:311-319.

Maas JW, Contreras SA, Bowden CL, Weintraub SE. Effects of debrisoquin on CSF and plasma HVA concentrations in man. *Life Sci* 1985;36:2163-70.

Martin XD, Brennan MC. Dopamine and its metabolites in human tears. *Eur J Ophthalmology* 1993;3:83-8.

Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI, Bowers MB. Plasma free homovanillic acid (HVA) as a predictor of clinical response in acute psychosis. *Biol Psychiatry* 1991;30:475-482.

Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17:264-87.

MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 1991; 109:163-203.

McGlashan TH. The Chesnut Lodge follow-up study, II: long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:586-601.

McGlashan TH. Predictors of shorter-, medium-, and longer-term outcome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986;143:50-5.

McGrath JJ. The neuropsychology of thought disorders. *Schizophr Res* 1992;6:157-

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28:597-613.

Miller AL, Keenan RW, Maas JW, Asch RH. Disposition of homovanillic acid in the primate. *Metab Brain Dis* 1987;2:207-12.

Miller AL, True JE, Funderburg L, Maas JW. Methodological issues in interpreting plasma HVA levels in studies of schizophrenia. En: Friedhoff AJ, Amin F (eds.) *Plasma homovanillic acid in schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Press, Inc. 1997. p. 151-71.

Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Alogia, attentional impairment, and inappropriate affect: their status in the dimensions of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1993;34:221-6.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;91-108.

Mohamed S, Paulsen J, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Arch J Psychiatry* 1999;56:749-54.

Möller HJ, Von Zerssen D. Course and outcome of schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger DR (eds.) Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science; 1995.p.106-127.

Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999; 46: 40-55.

Nadeem Z, McIntosh A, Lawrie S. EBMH notebook: schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2004;7:2-3.

Nelson EB, Sax KW, Strakowski SM. Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. Am J Psychiatry 1998; 155: 137-39.

Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, Suzuki E, Matsuo Y, Kinoshita N, Shintani F, Yagi G, Asai M, Davis BM, Johns CA, DeNigris Y, Horvarth TB. Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. Biological Psychiatry 1995; 38:50-6.

Nieoullon A i Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. Curr Opin Neurol 2003; 16 (suppl):S3-S9.

Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. J Psychiatr Res 2001;35:119-25.

Nuechterlein KH, Parasuraman R, Jiang O. Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. Science 1983;220:327-9.

O'Neill RD, Fillenz M. Detection of homovanillic acid in vivo using microcomputer-controlled voltammetry:simultaneous monitoring of rat motor activity and striatal dopamine release. Neuroscience 1985;14:753-63.

Ottong SE, Garver DL. A bimodal distribution of plasma HVA/MHPG in the psychoses. Psychiatr Res 1997;69:9-103.

Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychological Reports 1962; 10: 799-812.

Parellada E, Bernardo M, Lomeña F. Neuroimagen y esquizofrenia. Med Clin 1993; 101: 227-36.

Pasqualini C, Olivier V, Guibert B, Frain O, Leviel V. Acute stimulatory effect of estradiol on striatal dopamine synthesis. J Neurochemistry 1984;65:1651-7.

Peralta V, De Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the Positive-Negative dichotomy.Br J Psychiatry 1992;161:335-43.

- Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scales (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;53:31-40.
- Peralta V, De Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-43.
- Peralta V, Cuesta MJ, Deleon J. An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. *Biol Psych* 1994;36:726-36.
- Pérez V, Catafau AM, Corripio I, Martín JC, Álvarez E. Preliminary evidence of striatal D2 receptor density as a possible biological marker of prognosis in naive schizophrenic patients. *Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:767-70.
- Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial stroop methodologies. *Neuropsychology* 1998;12:414-25.
- Pickar D, Labarca R, Linnoila M. Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanillic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Science* 1984; 225: 954-957.
- Pickar D, Labarca R, Doran AR, Wokowitz OM, Roy A, Breier A, Linnoila M, Paul SM. Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:669-76.
- Posner M, Rothbart M. Les mécanismes de l'attention et l'expérience consciente. *Rev Neuropsych* 1992;2:85-115.
- Posner M, Snyder CRR. Attention and cognitive control. En: Solso RL (ed). *Information processing and cognition*. Hillsdale, New Jersey, 1975
- Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
- Puumala T, Sirvio J. Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience* 1998; 83: 489-99.
- Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull* 1992;18:185-207.
- Ramchand JWCN, Hemmings GP. Studies on concentration of NA and HVA and activity of DBH in the serum from schizophrenic patients, first-degree relatives and normal subjects. *Schizophr Res* 1992;8:103-10.

Rammsayer TH. Are the dissociable roles of the mesostriatal and mesolimbocortical dopamine systems on temporal information processing in humans? *Neuropsychobiology* 1997; 35: 36-45.

Raz A. Anatomy of attentional networks. *Anat Rec (Part B:New Anat)* 2004;218B:21-36.

Ribeyre JM, Lesieur P, Varoquaux O, Dollfus S, Pays M, Petit M. A comparison of plasma homovanillic acid in deficit and nondeficit subtypes of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;36:230-6.

Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Müller N, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; on line publication:29/11/2004.

Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956;20:343-50.

Rund BR. Cognitive disturbances in schizophrenics: what are they and what is their origin? *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:113-23.

Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenic patients. *Schiz Bull* 1998;24:425-35.

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991;251:947-50.

Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, Bernardo M. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage* 2003;19:365-75.

Salgado-Pineda P, Junqué C, Vendrell P, Baeza I, Bargalló N, Falcón C, Bernardo M. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage* 2004;21:840-7.

Scharfetter Ch. Atención y concentración. En: *Introducción a la psicopatología general*. Ediciones Morata, Madrid, 1979, págs.137-141.

Schuepbach D, Keshavan MS, Kmmiec JA, Sweeney JA. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizphr Res* 2002;53:249-61.

Seeman P and Kapur S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *PNAS* 2000;97:7673-5.

Servan-Schreiber D, Bruno RM, Carter CS, Cohen JD. Dopamine and the mechanisms of cognition: part I. A neural network model predicting dopamine effects on selective attention. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 713-22.

Sharma R, Javaid JI, Janicak P, Faull K, Comady J, Davis JM. Plasma and CSF HVA before and after pharmacological treatment. *Psychiatry Research* 1989;28:97-104.

Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999; 174 (Suppl):44-51.

Shiffrin RM, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychol Rev* 1977;84:127-90.

Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212 (suppl): 11-25.

Sims A. Attention, concentration, orientation and sleep. En: *Symptoms in the mind. An introduction to descriptive psychopathology*. Saunders Company, London, 1995. Págs:37-48.

Spohn HE i Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abn Psychology* 1989;98:367-80.

Strauss JS i Carpenter WT Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:739-746.

Strauss JS i Carpenter WT Jr. Prediction of outcome in schizophrenia III: five year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:159-163.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Experim Psychology* 1935;18:643-62.

Sumiyoshi T, Hasegawa M, Jayathilake K, Meltzer HY. Sex differences in plasma homovanillic acid levels in schizophrenia and normal controls: relation to neuroleptic resistance. *Biol Psychiatry* 1997a;41:560-66.

Sumiyoshi T, Hasegawa M, Jayathilake K, Meltzer HY. Prediction of short-term changes in symptom severity by baseline plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients receiving clozapine. *Psychiatry Res* 1997b;69:113-21.

Sumiyoshi T, Kurachi M, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Uehara T, Itoh H, Saitoh O. Plasma homovanillic acid in the prodromal phase of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000a; 47: 428-433.

Sumiyoshi T, Kurachi M, Itoh H. Schizophrenia and plasma homovanillic acid response to mental stress: methodological considerations. *Neuropsychopharmacol* 2000b;23:347-9.

Suzuki E, Kanba S, Koshikawa H, Nibuya M, Yagi G, Asai M. Negative symptoms in nondeficit syndrome respond to neuroleptic treatment with changes in plasma homovanillic acid concentrations. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1996;21:167-71.

Sweeney JA, Haas GL, Keilp JG, Long M. Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one year follow-up study. *Psychiatry Res* 1991; 38:63-76.

Targum SD. Neuroendocrine dysfunction in schizophreniform disorder: correlation with six-month clinical outcome *Psychiatry Res* 1983;140:309-313.

van Haren NEM, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Lemstra A, Sitskoom MM, Wiersma D, van den Bosch RJ, Dingemans PM, Schene AH, Kahn RS. Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr Res* 2003;64:41-52.

van Loor GR. Plasma dopamine: regulation and significance. *Fed Proc* 1983; 42: 3012-18.

van Tol HHm, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350:610-4.

Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M. Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;14:133-9.

Ward NM, Brown WJ. Covert orienting of attention in the rat and the role of striatal dopamine. *J Neurosci* 1996; 16: 3082-88.

Weinberger DR. Implications of normal brain development for pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psy* 1987;44:660-9.

Weiser M, Schneider-Beei M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel anti-psychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS?. *Schizophr Res* 2000;46:81-9.

Wieselgren IM i Lindström LH. CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1998;81:101-110.

Wing JK. Comments on the long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:669-673.

Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17:325-51.

Wysocki JJ, Sweet JI. Identification of brain damage, schizophrenic, and normal medical patients using a brief neuropsychological screening battery. *Int J Clin Neuropsychology* 1985;7:40-4.

Yamaguchi S, Kobayashi S. Contributions of the dopaminergic system to voluntary and automatic orienting of visuospatial attention. *J Neurosci* 1998;18: 1869-78.

Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, Lee IH, Chen PS, Lee LCh, Jeffries KJ. Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2004;131:209-16.

Yeung PKF, Buckley SJ, Pedder SCJ, Dingemans J. Determination of 3,4-dihydroxyphenylacetic and 5-hydroxyindolacetic acid in human plasma by a simple and rapid high performance liquid chromatography assay. *J Pharm Sci* 1996;85:451-3.

Yoshida M, Yokoo H, Tanaka T, Mizoguchi K, Emoto H, Ishii H, Tanaka M. Facilitatory modulation of mesolimbic dopamine neuronal activity by a mu-opioid agonist and nicotine as examined with in vivo microdialysis. *Brain Res* 1993;624:277-80.

Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2003; 18:107-11.

Zhang ZJ, Reynolds GP, Ramchand CN, Peet M, Shah S. Relationship of symptomatology, gender and antipsychotic drug treatment with plasma homovanillic acid in schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22:76-80.



# **ANNEXES**