



Universidade de Santiago de Compostela

Facultad de Enfermería

Dto. Enfermería

Tesis Doctoral

PERFIL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES EN LA ESQUIZOFRENIA

D. Alfonso Mozos Ansorena

2013

El Dr. D. Julio Brenlla González, el Dr. D. Mario Páramo Fernández, y la Dra. Dña. María Jesús Núñez Iglesias.

C E R T I F I C A N

Que el trabajo titulado “PERFIL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES EN LA ESQUIZOFRENIA”, presentado por el Licenciado en Medicina D. Alfonso Mozos Ansorena ha sido realizado bajo nuestra dirección, cumpliendo desde nuestro punto de vista los requisitos para su presentación con el fin de obtener la Tesis Doctoral en la Facultad de Enfermería de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que conste y a efectos y circunstancias en las que pueda convenir, firmamos el presente informe en Santiago de Compostela a 7 de Febrero del 2013.

Fdo: Dr. D. Julio Brenlla González

Director.

Fdo: Dr. D. Mario Páramo Fernández

Director.

Fdo: Dra. Dña. María Jesús Núñez Iglesias.

Tutora.

Fdo: D. Alfonso Mozos Ansorena

Doctorando.



A Marián y a mi familia por estar siempre a mi lado.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. D. Julio Brenlla González, el inestimable apoyo que me ha entregado durante todos estos años. Ha sido un auténtico orgullo poder aprender de él, disfrutando cada tarde de su cercanía, de su oratoria y de sus conocimientos en el campo de la Psiquiatría y de la Estadística.

Especial reconocimiento merece la Dra. Heloisa Toledo de Coutinho, experta Otoneuróloga del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México D.F (INNN). Gracias a ella se ha podido realizar esta investigación, porque desde el primer día se ha ofrecido a evaluar a los sujetos a estudio. Con ella me encuentro en deuda por mantener viva la ilusión del protocolo, por el excelente trato que me ha dado y que también le ha brindado a nuestros pacientes dejando a un lado el estigma.

Me gustaría expresar mi gratitud al Dr. Pablo León Ortiz, por su amistad y guiarme por tierras mexicanas. Desde el principio me ha ayudado en el desarrollo del protocolo y contagió en mí el espíritu de investigación elitista mexicano. Confío que pronto llegará el cuándo que nos llevará a alcanzar nuestro objetivo común.

Mi mayor gratitud también al Dr. Jorge Pérez por darme a conocer su país en diversos congresos y conseguirme la Rotación Externa en el INNN.

Gracias al Dr. Jesús Ramírez por acogerme en la Unidad de Neuropsiquiatría del INNN, y permitir que formase parte de la actividad asistencial

Al Dr. Camilo de la Fuente y al Dr. Ricardo Colín Piana por aceptar mi rotación en el Laboratorio de Psiquiatría Experimental del INNN de México D.F.

A mi tutor de Residencia Dr. Mario Páramo, por haber sido un pilar fundamental en mi formación y haberme inculcado una visión biologicista y pragmática de esta profesión.

A la Dra. Manuela Pérez García, por haberme ayudado y formado desde el primer momento que llegué al Hospital Provincial de Conxo. Confío en terminar diversos proyectos que tenemos en común y que en breve publique su tesis doctoral.

ÍNDICE

	Página
Justificación.....	6
Introducción a la esquizofrenia	10
Movimientos oculares en la esquizofrenia.....	22
Objetivos e hipótesis	35
Material y método	37
Determinación de variables.....	45
Análisis estadístico	51
Resultados preliminares	53
Resultados de los movimientos oculares.....	66
Discusión.....	86
Conclusiones	103
Anexos.....	105
Referencias	116

1. JUSTIFICACIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad devastadora que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial.

Hasta la fecha no existe ninguna prueba paraclínica que confirme el diagnóstico de las enfermedades mentales en general y de la esquizofrenia en particular. A pesar de la identificación de varios biomarcadores en esta enfermedad, ninguno de ellos es patognomónico. Con la investigación de marcadores biológicos tenemos la esperanza de identificar a los individuos en fase prodrómica y a los que están en alto riesgo de padecerla, para poder realizar intervenciones tempranas que eviten sus devastadoras consecuencias (1).

Los resultados de múltiples estudios publicados en la literatura mundial señalan que puede existir una relación entre la presencia de esquizofrenia y la alteración en los movimientos oculares sacádicos, antisacádicos y lentos de persecución. Estos hallazgos pueden constituir un rasgo marcador de la enfermedad y sugieren una disfunción frontal aunque se ha demostrado también un compromiso de los ganglios basales y circuitos cerebelosos (2) (3) (4).

Nuestra investigación ha sido realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México D.F. (INNN). Hemos realizado un estudio de casos y controles mediante electronistagmografía con el objetivo de evaluar el perfil de los movimientos oculares en la esquizofrenia. El proyecto ha sido aprobado por el Comité Científico y el Comité de Bioética del INNN, y cumple el Reglamento de la Ley General de Salud Mexicana en Materia de Investigación para la Salud. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mínimo”.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

"2011, Año del Turismo en México"



México, D. F. a 31 de Marzo del 2011
OFICIO N° DIC/164/11

DR. ALFONSO MOZOS ANSORENA
RESIDENTE DE NEUROPSIQUIATRÍA
P R E S E N T E.

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 26/11 intitulado:
**"MOVIMIENTOS SACÁDICOS Y ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES MEDIANTE ELECTRONISTAGMOGRAFÍA"**, ha sido **APROBADO** por el
Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por
el Comité de Bioética.

ATENTAMENTE

DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

C.c.p. Expediente.

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 5606-3822 ext. 2527
investigacionclinica@innn.edu.mx
www.innn.edu.mx

Ilustración 1: Protocolo aprobado por el Comité Científico.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



"2011, Año del Turismo en México"

Comité de Bioética

Dra. Teresa Corona
Presidenta Ex Officio

Dr. Antonio Torres Ruiz
Presidente

Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaria

Vocales:

Titular
Dr. Fernando Zermeno Pohls
Suplente
Dr. Juan Manuel Calleja Castillo

Titular
Dr. Ricardo Colín Piana
Suplente
Dra. Helgi Helene Jung Cook

Titular
Dr. Camilo Rios Castañeda
Suplente
Lic. Alejandra Sánchez Guzmán

Titular
Dra. Mariana Espinola Nadurille
Suplente
Dr. Tirso Zúñiga Santamaría

Titular
M.R.N. Rocío Valdez Labastida
Suplente
Enf. Patricia Zamora Ruiz

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
Dra. Zoila Trujillo de los Santos

Titular
Lic. Claudia García Pastrana
Suplente
Lic. T.S. Georgina Voikers Gaussman

Consejo Consultivo:

Dra. Asunción Álvarez del Río
Dr. Horacio García Romero
Dr. José Antonio Sánchez Barroso

c.p. Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz.- Directora de Investigación.
c.p. Archivo ATR/mitch.

México, D.F., 19 de Mayo de 2011.

DR. ALFONSO MOZOS ANSORENA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
INNyn MVS.
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Mozos Ansorena:

Con fecha 7 de abril del presente año se recibió oficio No. DIC/169/11 firmado por la Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz Directora de Investigación quien nos hace saber que su Protocolo de Investigación No. 26/11 Titulado: "MOVIMIENTOS SACÁDICOS Y ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES MEDIANTE ELECTRONISTAGMOGRAFÍA" ha sido aprobado por el Comité Científico y se somete a este Comité para su análisis Bioético. Este Comité considera que desde la perspectiva de su valor social, validez científica, proporción riesgo – beneficio, selección equitativa de la muestra y características del consentimiento informado este protocolo se da por **APROBADO** y sólo le recordamos que el marco referencial bioético general es la declaración de Helsinki en su última versión (Seúl, Corea 2008).

Con un cordial saludo,

CORDIALMENTE

DR. ANTONIO TORRES RUIZ
PRESIDENTE

DRA. MA. ELISA ALONSO VILATELA
VICEPRESIDENTE

M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 5606-3822 ext.5027
www.innn.edu.mx

Ilustración 2: Protocolo aprobado por el Comité de Bioética.

2. INTRODUCCIÓN A LA ESQUIZOFRENIA

2. INTRODUCCIÓN A LA ESQUIZOFRENIA

2.1. CONCEPTO

La esquizofrenia representa el paradigma de la locura y etimológicamente procede del griego: *skhizein* (“escisión”) y *phren* (“mente”) (5).

Es considerada como la patología psiquiátrica más grave e incapacitante por dos motivos fundamentales. El primero es su alta frecuencia de presentación, así la prevalencia de aparición a lo largo de la vida oscila entre el 0,55 y el 1% de la población general. Y el segundo se debe a que la Organización Mundial de la Salud la considera una de las diez enfermedades más discapacitantes en la población adulta (6) (7).

Es una patología deteriorante y crónica, caracterizada por alteraciones conductuales, del lenguaje y del contenido del pensamiento. Habitualmente el paciente tiene un contacto extraño, una tendencia al aislamiento social y descuida su aspecto físico. En la fase psicótica aguda se pierde el contacto con la realidad, predominando los delirios y alucinaciones, mientras que en las fases prodrómica y residual se puede preservar la capacidad de juicio (8).

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV, exige una duración sintomática superior a 6 meses, y en función de los síntomas que predominen diferencian varias formas de esquizofrenia: paranoide, hebefrénica, catatónica, residual, indiferenciada y simple (9) (10).

Sobresale la clasificación de Andreasen de los síntomas esquizofrénicos, los cuales divide en positivos y negativos. Entre los positivos podemos citar las alucinaciones, los delirios, la alteración formal del pensamiento y la conducta extraña. Y entre los síntomas

negativos incluyó la alogia, el embotamiento afectivo, la apatía, la anhedonia y el déficit de atención (11).

En la actualidad la neurobiología se considera una pieza clave para el conocimiento de la esquizofrenia debido a que nos permite perfeccionar la capacidad diagnóstica e identificar posibles futuros tratamientos con el objetivo de mejorar el pronóstico de esta devastadora, dramática e incapacitante enfermedad.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de morbilidad de esquizofrenia a lo largo de la vida es del 1%, siendo este riesgo constante entre países, culturas y a lo largo del tiempo. Actuales estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia anual de un primer episodio de esquizofrenia es de 7/100.000 (12).

Diferentes estudios reflejan una prevalencia anual que varía desde el 0,2% hasta el 17%. En España se ha determinado una prevalencia del 0.26% en mujeres y del 0.3% en varones (13). Las cifras de prevalencia son similares entre hombres y mujeres (14).

En relación a la edad de aparición el 20-40% de los pacientes manifiestan los primeros síntomas antes de los 20 años, estableciéndose la incidencia máxima entre los 25-30 en mujeres y entre los 20-25 años en hombres. El debut de la esquizofrenia antes de los 10 años o después de los 50 años es excepcional (15).

La esquizofrenia es con diferencia el trastorno mental más costoso, debido a que desencadena una prolongada y marcada afectación psiquiátrica, con importantes cargas sociales y financieras añadidas. Por ello es de suma importancia evaluar la eficacia de los antipsicóticos utilizados en la reducción de las recidivas, con el objetivo de mejorar la gestión de los sistemas sanitarios (16).

2.3. BASES GENÉTICAS

La etiología de la esquizofrenia se considera multifactorial, siendo los factores genéticos la causa aislada más importante. A pesar de que la heredabilidad de la esquizofrenia es alta, en torno a un 80%, diversos factores ambientales juegan un papel significativo como son : el nacimiento en invierno, la crianza en medio urbano, la emigración, el estrés en el embarazo, las complicaciones perinatales y obstétricas, el abuso de tóxicos y enfermedades del Sistema Nervioso Central (17) (18).

Aunque los mecanismos genéticos son poco conocidos se han descrito diversos genes de susceptibilidad, entre los que destacan: DRD2, GRIN2B; GABRB2, PLX-NA2, DTNBP1, TPH1, DRD4, IL1B, DAOA, APOL1, DISC1, GRD2 y DRD1 (19) (20) (21) .

La relación entre parentesco y riesgo de esquizofrenia es de tipo dosis respuesta, existiendo un mayor riesgo para gemelos monozigóticos, seguido de ambos progenitores afectos y de gemelos dizigóticos (22).

La etiología de la esquizofrenia es sumamente compleja y se deben considerar también mecanismos de epistasis (interacción entre genes por potenciación o inhibición) y de interacción genes ambiente (23).

2.4. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

2.4.1. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La dopamina es uno de los principales neurotransmisores implicados en el origen de la esquizofrenia. La teoría dopaminérgica se basó inicialmente en dos observaciones. En primer lugar la eficacia de los fármacos antipsicóticos tradicionales se correlacionaba con la capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos. Y en segundo lugar los fármacos que aumentaban la actividad dopaminérgica, como las anfetaminas, eran psicotógenos. Sin embargo esta teoría inicial explicaría solamente los síntomas positivos de la enfermedad, debido a que los síntomas negativos son particularmente resistentes a los antipsicóticos convencionales. Actualmente se postula que el sistema dopaminérgico se basa en una actividad hipodopaminérgica prefrontal y un estado hiperdopaminérgico subcortical (24).

2.4.2. SISTEMA SEROTONINÉRGICO

Este sistema se ha involucrado en la génesis de la esquizofrenia ya en la década de 1950, tras objetivarse las semejanzas estructurales entre la serotonina y el ácido lisérgico (LSD), el cual posee una actividad alucinógena. Posteriormente se ha postulado que la serotonina inhibe la liberación de la dopamina en la sustancia nigra, en el estriado y en la corteza prefrontal, lo que podría explicar la presencia de los síntomas extrapiramidales al utilizar agonistas serotoninérgicos. Los antagonistas serotoninérgicos facilitan la liberación prefrontal de dopamina, con lo cual se reducen los síntomas negativos (25).

2.4.3. SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Este modelo inicialmente se basó en que el antagonista glutamatérgico fenilciclidina (PCP) induce o empeora alguno de los síntomas positivos y negativos observados en la esquizofrenia. Aunque inicialmente la teoría glutamatérgica se postuló en contraposición a la teoría dopaminérgica, hoy en día se afirma que ambas son complementarias y muestran una convergencia importante. Así existen las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal a los núcleos dopaminérgicos que modulan la actividad glutamatérgica a través de una vía inhibitoria y de una vía activadora. La pérdida de esta adecuada regulación podría producir una hiperactividad dopaminérgica subcortical así como la hipoactividad dopaminérgica prefrontal (26).

2.4.4. SISTEMA GABAÉRGICO

Se ha postulado una menor síntesis y recaptación del ácido γ -aminobutírico (GABA) en neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral en pacientes esquizofrénicos. En teoría esta disminución de neuronas gabaérgicas inhibitorias produciría un aumento de la transmisión dopaminérgica, y por tanto una mayor riesgo a padecer esquizofrenia (27).

2.5. NEUROCOGNICIÓN

Los sujetos con esquizofrenia en relación con sujetos sanos muestran un peor rendimiento en las tareas cognitivas, apreciándose una mayor disfunción en los tres siguientes dominios: memoria, atención y funcionamiento ejecutivo (28).

En relación a la memoria existe una afectación global y comprende dificultades para aprender nueva información y en la memoria explícita, tanto episódica como semántica (29).

Desde un punto de vista atencional los sujetos esquizofrénicos se distraen más y presentan latencias más prolongadas. También padecen problemas atencionales en tareas de procesamiento continuo y para atender diversas tareas simultáneas, así como dificultades para inhibir respuestas automáticas y para discernir estímulos irrelevantes. En general la hipoprosexia se exagera cuanto mayor es la demanda cognitiva de la tarea. Anatómicamente se ha asociado a una hipoactivación prefrontal, aunque también se ha descrito una reducción de la normal lateralización temporoparietal y regiones subcorticales, incluyendo tálamo y ganglios basales (30). El Symbol Digit Test se ha empleado por diversos autores para cuantificar la capacidad atencional en sujetos esquizofrénicos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles (31).

Respecto a las funciones ejecutivas, los pacientes presentan rigidez de conceptos, perseveración y concretismo. Asimismo se objetiva dificultad en la toma de decisiones, en la planificación y en la resolución de problemas. La Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin es la prueba psicométrica más utilizada para evaluar esta función cognitiva en la esquizofrenia (32).

2.6. NEUROIMAGEN

2.6.1. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Las técnicas de neuroimagen permiten detectar la afectación encefálica de esta enfermedad. Los lóbulos más afectados son los frontales y temporales.

En el polo frontal se han objetivado disminuciones estadísticamente significativas en la corteza dorsolateral prefrontal, la circunvolución frontal inferior, el área frontal ventral y la circunvolución recta (33-35).

En el polo temporal se han relacionado las alteraciones volumétricas con la sintomatología. Así en aquellos pacientes con una mayor disminución en el volumen de la porción anterior de la circunvolución temporal superior izquierda presentan mayor intensidad de las alucinaciones auditivas(36). Mientras que a mayor afectación de la porción posterior se han objetivado a mayor gravedad en la esfera del pensamiento(37).

También se han detectado una disminución volumétrica en el hipocampo (38), la amígdala y el parahipocampo (39). Asimismo se ha determinado una afectación talámica, fundamentalmente en el núcleo mediodorsal encargado de integrar la información en la corteza prefrontal dorsolateral (40).

Además se ha descrito una afectación cerebelosa, fundamentalmente en el lóbulo anterior del vermis. Desde un punto de vista clínico se ha referido una correlación negativa entre el volumen cerebeloso con la severidad del síndrome negativo (41).

Finalmente se ha objetivado un incremento de los ventrículos laterales, fundamentalmente en sus astas frontales y temporales (42).

2.6.2. NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Ya en la década de 1970 se ha descrito un patrón de hipofrontalidad en la esquizofrenia, objetivándose un hipometabolismo o disminución del flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal, y fundamentalmente en la región dorsolateral (43). Posteriormente estos hallazgos se han refutado usando la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) (44) (45). Esta hipofrontalidad se objetiva con mayor frecuencia en pacientes crónicos con sintomatología defectual.

Estudios actuales asocian esta afectación prefrontal con una posible disfunción durante el neurodesarrollo del circuito: corteza frontal-cíngulo-tálamo-región temporolímbica y cerebelo (46).

Mediante resonancia magnética funcional, durante las alucinaciones auditivas se ha encontrado un aumento del flujo sanguíneo en la corteza auditiva primaria y secundaria en el lóbulo temporal izquierdo (47).

2.6.3. ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Es una técnica que permite la evaluación neuroquímica y actualmente se ha consolidado como una importante técnica de investigación cerebral. A través de ella se puede estudiar el sistema glutamatérgico en vivo. En la esquizofrenia se ha objetivado una hiperactividad glutamatérgica desde la fase prodrómica. Estos hallazgos sugieren una toxicidad neuronal cortical secundaria que podría relacionarse con la hipoactividad prefrontal (48).

2.7. NEUROFISIOLOGÍA

2.7.1. ELECTROENCEFALOGRAFÍA

En pacientes afectos de un primer episodio psicótico se recomienda su realización con el objetivo de establecer un correcto diagnóstico diferencial, debido a la aparición de síntomas psicóticos en las crisis del lóbulo temporal.

En sujetos afectos de un cuadro esquizofrénico de reciente instauración, no tratados con antipsicóticos, se han objetivado ondas delta más altas y ondas theta y alfa 2 más pequeñas en relación a controles (49).

Los síntomas negativos se relacionan con un incremento en las ondas alfa 2 y una menor potencia delta. Respecto a los síntomas positivos se han correlacionado con un incremento en la actividad alfa 1 (50).

2.7.2. POTENCIALES EVOCADOS

En esquizofrenia se han realizado múltiples investigaciones en la onda P50 y la onda P300.

La onda P50 se ha asociado en controles a una inhibición de la respuesta ante estímulos auditivos repetitivos, con el objetivo de eliminar estímulos irrelevantes. Sin embargo en la esquizofrenia se han objetivado alteraciones en esta onda, debido a que los sujetos afectos tendrían una sobrecarga sensorial al no poder discernir cual es la información importante (51). Se han detectado correlaciones positivas de esta onda con la PANSS positiva (52).

Para la determinación de la onda P300 se somete al sujeto a un estímulo auditivo, viendo a éste responder presionando un botón. En controles la respuesta aparece en torno a 300 milisegundos después de la aparición del estímulo. En sujetos con esquizofrenia la latencia de respuesta se ve ampliada y la amplitud disminuida. La principal fuente de la onda P300 puede estar ubicada en las estructuras del sistema límbico de la región medial de los lóbulos temporales. Puede constituir tanto un marcador de rasgo de la enfermedad como un marcador de estado. La disminución de la amplitud de la P300 se asocia fundamentalmente con síntomas negativos, y es sensible a los fármacos antipsicóticos, así la amplitud tiende a normalizarse con la mejoría clínica del paciente. Finalmente este potencial puede poseer un componente

hereditario, pues se ha documentado una disminución de su amplitud en familias de pacientes (53, 54).

2.7.3. POTENCIAL DE DISPARIDAD

También denominado mismatch negativity (MMN), corresponde a la respuesta electroencefalográfica que se obtiene presentando al sujeto estímulos auditivos estándar alternando con estímulos acústicos discrepantes. Es un indicador de discriminación auditiva. Las alteraciones objetivadas en la esquizofrenia sugieren una disfunción fronto-temporal (55). A nivel frontal las respuestas atenuadas en la génesis del MMN se asociarían a dificultades atencionales en relación con sintomatología negativa (56). Mientras que las dificultades en la generación del MMN a nivel temporal correlaciona positivamente con el síndrome positivo (57).

2.8. MARCADORES BIOLÓGICOS EN ESQUIZOFRENIA

Los marcadores biológicos son medidas cuantitativas que facilitan a los facultativos complementar los hallazgos clínicos para mejorar la validez diagnóstica, permitir una iniciación terapéutica temprana, monitorizar la respuesta al tratamiento y poder realizar evaluaciones de pronóstico. Son considerados marcadores de rasgo si están presentes continuamente o como dependientes de estado cuando aparecen sólo en ciertas condiciones de la enfermedad (58).

A pesar de la identificación de varios biomarcadores en la esquizofrenia, ninguno de ellos es patognomónico. Con la investigación de marcadores biológicos, se mantiene la esperanza de identificar a los individuos en fase de prodrómica y a los que están en alto riesgo de padecerla, con el objetivo de realizar intervenciones tempranas que eviten las devastadoras consecuencias de esta psicosis incapacitante (1).

Así Madaan y sus colaboradores refieren que es fundamental el esfuerzo conjunto tanto de gestores como de facultativos para tratar de utilizar el verdadero potencial de estos biomarcadores en la prevención primaria, secundaria y terciaria de esta devastadora enfermedad. También en su artículo realizan una revisión de los potenciales biomarcadores en esquizofrenia (tabla 1) (59).

POTENCIALES BIOMARCADORES EN ESQUIZOFRENIA
NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: ↓ VOLUMEN GIRO TEMPORAL SUPERIOR, HIPOCAMPO, AMÍGDALA, CORTEX PREFRONTAL Y TÁLAMO.
NEUROIMAGEN FUNCIONAL: ↓ ACTIVIDAD CORTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL, CÍNGULO ANTERIOR, TÁLAMO E HIPOCAMPO.
NEUROIMAGEN MOLECULAR: DOPAMINA, GLUTAMATO, N-ACETIL-ASPARTATO.
TEST NEUROCOGNITIVOS: ATENCIÓN, MEMORIA VERBAL-NO VERBAL Y DE TRABAJO, HABILIDADES SOCIALES Y VISUOESPACIALES
MARCADORES ELECTROFISIOLÓGICOS: P50, P300, MMN, INHIBICIÓN PREPULSO, MOVIMIENTOS OCULARES.
MARCADORES GENÉTICOS: DISC 1, DISC 2, RGS4, NRG1, G72, COMT, RELN, PRODH2.
MARCADORES PERIFÉRICOS: ↓ RECEPTOR VLDL Y TRANSTIRETINA.- ↑ INTERLEUQUINA 2 -6 , ÁCIDO HOMAVÁLÍNICO Y VFG

Tabla 1: Potenciales biomarcadores en esquizofrenia .

3.

**MOVIMIENTOS
OCULARES EN LA
ESQUIZOFRENIA**

3. MOVIMIENTOS OCULARES EN LA ESQUIZOFRENIA

3.1. MOVIMIENTOS OCULARES SACÁDICOS

3.1.1. CONCEPTO

Las sacadas forman parte de los movimientos oculares encargados de estabilizar la imagen en la retina y fovea. Estos movimientos se originan en animales foveados, los cuales tienen la habilidad de re-direccionar la mirada para llevar un objeto de interés hacia la fovea en ausencia de movimientos cefálicos (60).

Habitualmente una persona sana realiza más de 200.000 movimientos sacádicos durante el día. Son movimientos oculares rápidos ejecutados entre dos puntos de fijación. El rastreo visual en una escena se produce mediante una sucesión de movimientos sacádicos y las correspondientes fijaciones entre estos desplazamientos. El objetivo de la fijación es enfocar una zona concreta de la escena para percibir y asimilar la información visual que hay en ella (61).

Durante la lectura los ojos avanzan a pequeños saltos, alternando movimientos sacádicos con periodos de fijación. Estas fijaciones permiten percibir el material escrito situado frente a la fovea y los movimientos sacádicos lo trasladan al siguiente punto del texto para poder seguir decodificando y asimilando la información. Las características de las sacadas durante la lectura reflejan particularidades distintivas del texto y en consecuencia de los procesos cognitivos. Así al aumentar la dificultad de la lectura disminuye la longitud de los saltos e incrementa la duración de la fijación. Por tanto los vocablos largos y desconocidos ocasionan pausas mayores que las palabras cortas y frecuentes (62).

Los movimientos sacádicos poseen unos parámetros característicos (63) (64):

Amplitud: Determina el tamaño de la sacada o salto. Usualmente se representa en grados o minutos de arco.

Ganancia: se define como la relación existente entre la amplitud que se obtiene con una sacada y la amplitud predeterminada. Si la relación es mayor que 1 se define como una sacada hipermétrica, mientras que si es inferior a 1 se considera hipométrica.

Duración: es el tiempo de realización de la sacada, y oscila entre 30 y 120 milisegundos.

Velocidad pico: es la máxima velocidad que se alcanza durante la ejecución de una sacada, oscila entre los 20°/segundo y los 700°/segundo.

Latencia: es el tiempo transcurrido entre el estímulo visual y el inicio de la sacada en respuesta a éste, el valor promedio es de 200 milisegundos (ms).

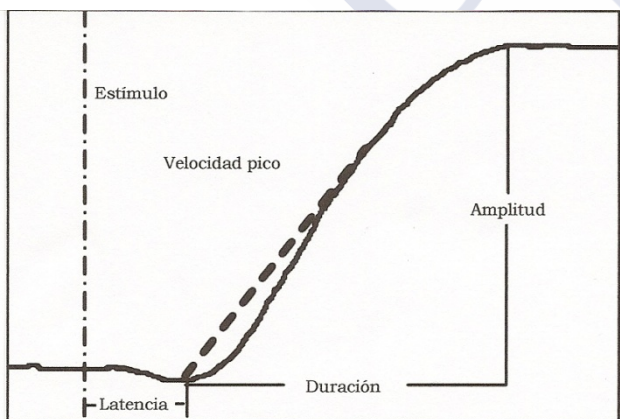


Ilustración 3: Parámetros del movimiento sacádico.

Existen también los llamados movimientos antisacádicos, que consisten en dirigir la mirada al lado opuesto donde aparece el estímulo visual. Están también constituidos por saltos y se evalúan con los mismos parámetros establecidos para los movimientos sacádicos (65).

3.1.2. NEUROFISIOLOGÍA DEL MOVIMIENTO SACÁDICO

El cerebro transforma señales sensoriales en comandos oculomotores, interviniendo para ello áreas corticales, colículo superior, cerebelo y la formación reticular del tallo. La información de la dirección y velocidad de deslizamiento de la imagen en la retina de cada ojo se procesa a nivel cortical, donde se programa el movimiento ocular a través del tallo cerebral y cerebelo (66).

Todo movimiento ocular conjugado precisa un arranque, que es el comando de velocidad que desencadena el movimiento y una pausa, que es el comando de posición que mantiene la posición del ojo.

Para el movimiento ocular conjugado es necesaria una inervación fásica-tónica (pulso-intervalo). El pulso da el comando de velocidad y el intervalo el comando de posición.

Las células de arranque-pulso se ubican en la formación reticular paramedia pontina (FRPP) en el caso de los sacádicos horizontales y en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial (riMLF) en el caso de las sacadas verticales. Las células intervalo-pausa encomendadas de mantener la posición ocular, se hallan en el núcleo raphe interpositus (67).

Los movimientos sacádicos pueden ser voluntarios o involuntarios. Los primeros se originan en los campos visuales frontales y los reflejos en la corteza parietal.

Los ganglios basales envían proyecciones inhibitorias al colículo superior con el objetivo de suprimir las sacadas reflejas durante la fijación visual.

La fijación visual permite al sistema visual detectar el movimiento de imagen en la retina causado por el movimiento involuntario de los ojos y movimientos correctivos programados. Las neuronas de campos visuales frontales y del colículo superior, inhiben las sacadas cuando se necesita fijar la vista. Para ello, se precisa convergencia (68) .

Finalmente el cerebelo ejecuta el control adaptativo de los movimientos oculares. El vérmix dorsal y el núcleo fastigio controlan la amplitud y precisión del movimiento sacádico, mientras que el flóculo controla el pulso sacádico (69).

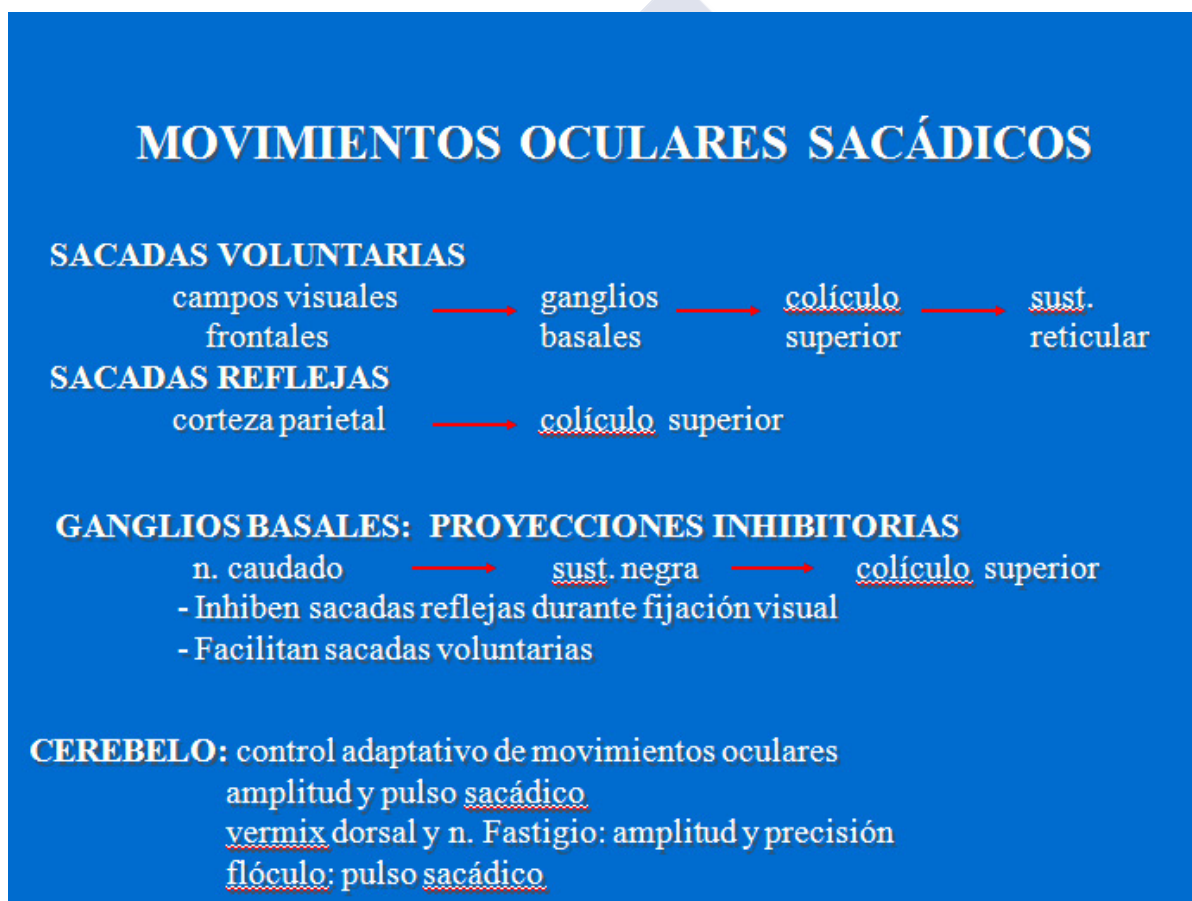


Ilustración 4: Neurofisiología de los movimientos oculares sacádicos.

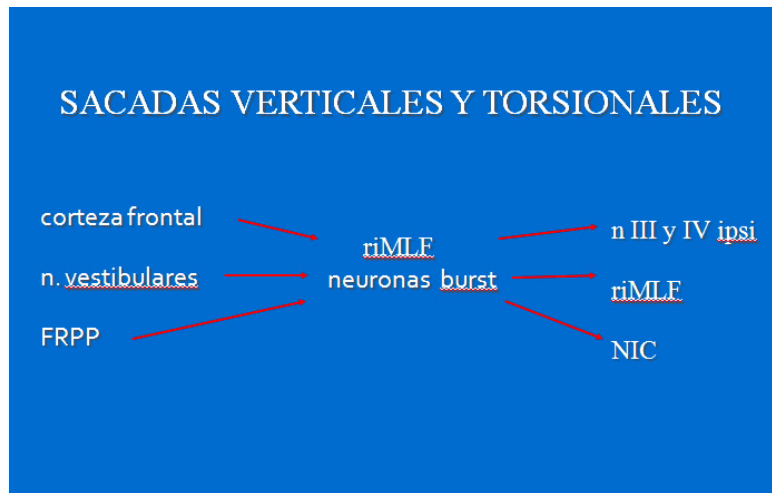


Ilustración 5: Estructuras que intervienen en las sacadas verticales o torsionales.

3.1.3 ALTERACIONES SACÁDICAS EN PATOLOGÍAS ORGÁNICAS

Las alteraciones sacádicas se dividen en alteraciones de velocidad, precisión y alteraciones en el inicio voluntario y supresión de sacadas, tal como se señala en la ilustración 6 (70) (71) (72) (73) (74) (75).

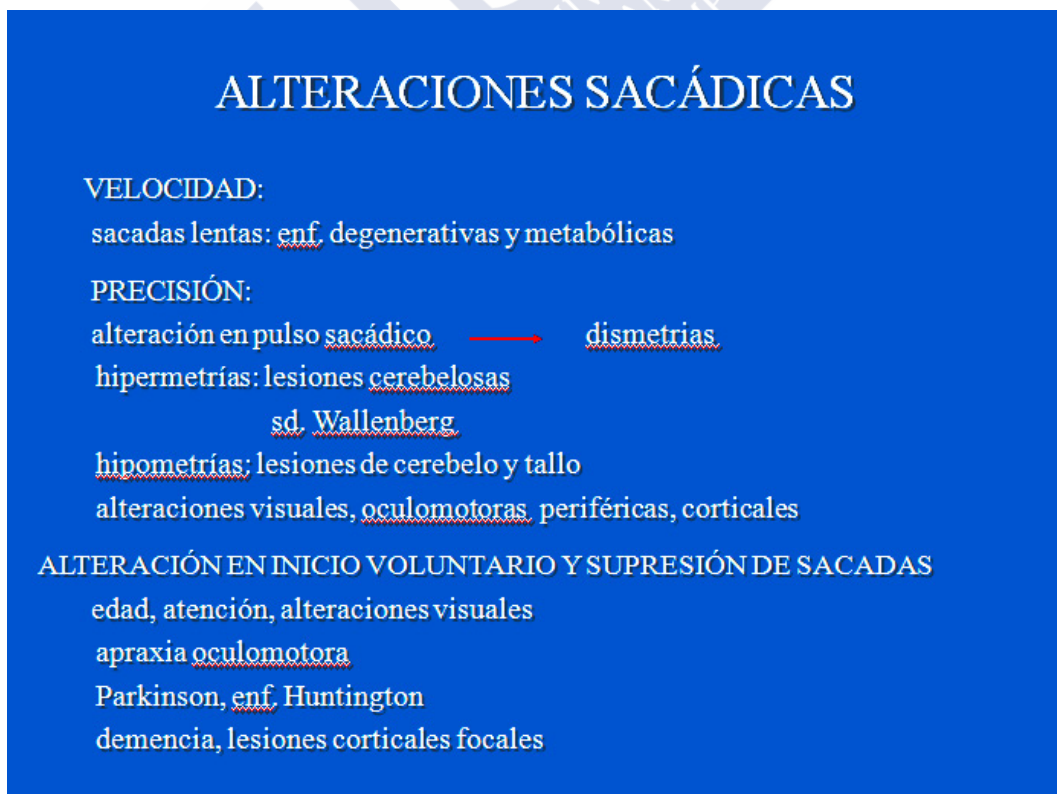


Ilustración 6: Alteraciones sacádicas en patologías orgánicas.

3.2. MOVIMIENTOS LENTOS DE PERSECUCIÓN

3.2.1. CONCEPTO

Son movimientos voluntarios conjugados de ambos ojos que permiten una adecuada visualización de los objetos que se mueven dentro del campo visual. Permiten a la fovea seguir suavemente un objeto durante su desplazamiento. Son fundamentales para una correcta agudeza visual, haciendo coincidir la velocidad del ojo con la velocidad de destino, siempre que no supere los 45°/segundo. Este sistema es estimulado por el deslizamiento de la retina y consiste en un mecanismo de memoria de velocidad. Está compuesto por tres subsistemas: sensorial, motor, y visuo- espacial (76).

3.2.2. NEUROFISIOLOGÍA DEL RASTREO PENDULAR

El primer paso hacia el inicio de la persecución es ver un objetivo en movimiento. Las señales de la retina ascienden a través del núcleo geniculado lateral y activan las neuronas en la corteza visual primaria. Posteriormente la corteza visual primaria envía la información a la corteza medial temporal visual, que proporcionan información sensitiva para guiar los movimientos de persecución. Una región cortical frontal, conocida como el área de persecución frontal, responde a vectores particulares de rastreo, y puede ser eléctricamente estimulada para inducir movimientos de seguimiento (77, 78).

Evidencias recientes sugieren que el colículo superior interviene también durante el rastreo pendular. La señal de la corteza y el colículo superior se transmite al núcleo pontino dorsolateral y al núcleo reticular pontis tegmenti. Las neuronas de la protuberancia se sintonizan a la velocidad del ojo y son direccionalmente selectivas, pudiendo ser estimuladas para cambiar la velocidad persecutoria. El núcleo pontino se proyecta al cerebelo, específicamente al vermis y el parafloclulo. Estas neuronas codifican para la velocidad y son responsables del perfil particular de velocidad de búsqueda. El cerebelo, especialmente el

vestíbulo-cerebelo, también está implicado en la corrección de la velocidad durante el seguimiento. El cerebelo posteriormente proyecta a motoneuronas ópticas, que controlan los músculos del ojo y causan el movimiento ocular (79).



Ilustración 7: Neurofisiología del rastreo pendular.

3.2.3. ALTERACIONES DEL RASTREO PENDULAR EN PATOLOGÍAS ORGÁNICAS

Las alteraciones del rastreo pendular se dividen en rastreo sacádico, rastreo nistágmico, abolición del rastreo y rastreo atáxico tal como se describe en la ilustración 8 (80-83).

ALTERACIONES EN EL RASTREO PENDULAR

- **Rastreo sacádico:**
 - Drogas: hipnóticos, anticonvulsivos, alcohol, antidepresivos, atarácicos.
 - Enf. Degenerativa cerebelosa.
 - Oclusión arterias cerebelosas.
 - Tumores ángulo pontocerebeloso.
- **Rastreo nistágmico:**
 - Nistagmus congénito.
- **Abolición del rastreo:**
 - Infarto, tumores de tallo, encefalitis.
- **Rastreo atáxico:**
 - Tumores de fosa posterior.
 - Enf. Degenerativa de tallo y cerebelo
 - Lesiones vasculares.

Ilustración 8: Alteraciones en el rastreo pendular en patologías orgánicas.

3.3. MOVIMIENTOS OCULARES Y ELECTROFISIOLOGÍA

En el ojo humano se origina un proceso electrofisiológico denominado electrotransducción, a través del cual la energía luminosa de un fotón de luz se transforma y amplifica en los conos y bastones para convertirse en impulsos eléctricos. Estos impulsos se transfieren a través de axones y dendritas de la retina a las neuronas para iniciar la transferencia y la transducción en el cerebro de la información (84).

En este proceso electrofisiológico, existe una diferencia de potencial eléctrico en reposo entre la córnea y la retina, con carga eléctrica positiva y negativa, respectivamente. Al realizarse un movimiento ocular, se modifica el valor y la dirección del vector, generándose la diferencia de potencial. Esta variación de potencial, puede ser objetivada mediante electronistagmografía, cuyo registro electrofisiológico llamado electronistagmograma nos va a permitir cuantificar los movimientos oculares sacádicos, antisacádicos y lentos de persecución (85).

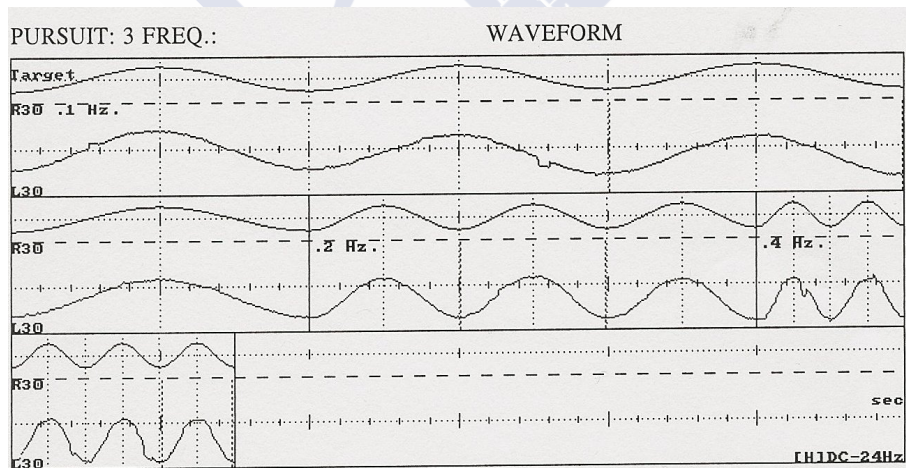


Ilustración 9: Trazado electronistagmográfico de movimientos lentos de persecución.

3.4. ALTERACIÓN DE MOVIMIENTOS OCULARES EN ESQUIZOFRENIA

La investigación de los movimientos oculares merece una mención especial en la Psiquiatría.

La primera investigación publicada fue en 1908 cuando Diefendorf y Dodge difundieron registros oculares realizados con técnicas fotográficas en pacientes con manía, depresión, epilepsia y demencia precoz. Ellos definieron parámetros como velocidad y tiempo de reacción, asimismo propusieron la tipificación que manejamos en la actualidad de movimientos sacádicos y lentos de persecución (86). Sin embargo a pesar de los prometedores hallazgos iniciales, no se volvieron a realizar estudios en esta área hasta 65 años después, quizás por la difícil metodología requerida.

Pero desde entonces y hasta la actualidad, la investigación de los movimientos oculares en Psiquiatría se ha desarrollado considerablemente, organizándose dos líneas principales de investigación, una centrada en los movimientos sacádicos y la segunda en los movimientos lentos de persecución (87) (88).

La alteración de los movimientos oculares, principalmente los movimientos sacádicos, antisacádicos y movimientos lentos de seguimiento (rastreo pendular) se ha postulado como un rasgo marcador de esquizofrenia (89). Diferentes estudios han publicado que el 50-85% de los esquizofrénicos tiene movimientos oculares anormales, en comparación con el 25% de los pacientes psiquiátricos sin esquizofrenia y menos del 10% de los sujetos control sin patología psiquiátrica. Como el movimiento ocular y en especial el control voluntario de sacadas está parcialmente controlado por centros frontales, el trastorno es compatible con las teorías que defienden un proceso patológico del lóbulo frontal en la esquizofrenia (90).

3.4.1. ALTERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS SACÁDICOS Y ANTISACÁDICOS

Múltiples estudios relatan una relación entre la presencia de esquizofrenia y las alteraciones sacádicas (91) y antisacádicas (92). Así estudios con Resonancia Nuclear Magnética funcional (RNMf) demuestran una hipoactividad en la corteza prefrontal dorsolateral y en tálamo, durante la ejecución de estos movimientos (93).

Asimismo se ha objetivado una alteración de los movimientos sacádicos y antisacádicos en los familiares de pacientes esquizofrénicos, postulando la existencia de un genotipo común (94).

Se ha apreciado un aumento en el tiempo de reacción sacádica, menor velocidad a medida que incrementa el tiempo de reacción e hipometrías. Asimismo las alteraciones más llamativas se objetivan en las tareas que requieren imaginación, memoria o predicción, como en las pruebas de antisacadas. Los esquizofrénicos además muestran una disfunción en las sacadas guiadas por memoria lo que sugiere una alteración del sustrato neural de la corteza prefrontal dorsolateral. Aunque también existen evidencias de un compromiso de los ganglios basales y circuitos cerebelosos (95) (4).

3.4.2. ALTERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS LENTOS DE PERSECUCIÓN

En relación a los movimientos lentos de persecución, la aceleración ocular al principio del rastreo pendular se encuentra disminuida así como la ganancia del movimiento ocular lento sostenido y existe intrusión de sacadas (96) (97) (98).

Los aspectos predictivos del rastreo pendular están también afectados en pacientes esquizofrénicos (99).

Parece controversial que la nicotina mejora el rastreo pendular en pacientes esquizofrénicos al incrementar la actividad de áreas corticales importantes en la visión motora (100).

Existen evidencias de que la alteración en el rastreo pendular se deba a un déficit en la percepción del movimiento (101). Sin embargo, los estudios de RNMf apoyan la hipótesis de que las alteraciones en el rastreo pendular puedan ser secundarias a un hipometabolismo del campo visual frontal, campos visuales accesorios, área visual temporal media superior y cíngulo anterior (2, 102).

Asimismo autores han sugerido que la sustancia ketamina, droga antagonista no competitiva del N-metil-D-Aspartato, y considerada como modelo farmacológico para la esquizofrenia produce cambios similares en los movimientos oculares que los hallados en la esquizofrenia como es una disminución en la ganancia del rastreo, alteraciones sacádicas y antisacádicas (103) (104).

3.5. MOVIMIENTOS OCULARES Y ATENCIÓN

En la esquizofrenia existe un déficit atencional posiblemente secundario a una hipoactivación prefrontal. Los movimientos oculares se integran en un proceso cognitivo que integra la información visual percibida, la atención y la memoria. Al mejorar el control de estos movimientos, la información visual se optimiza, incrementando notablemente los niveles de atención y concentración. Por tanto mejoran habilidades como la lectura y el rendimiento académico. Diversos autores han postulado que las alteraciones de los movimientos oculares en la esquizofrenia correlacionan con un menor grado atencional. Este hallazgo puede ser debido a la disminución de la actividad frontal descrita en pacientes esquizofrénicos (105) (106).

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4. 1. OBJETIVOS

4.1.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la importancia de los movimientos sacádicos, antisacádicos y lentos de persecución como un marcador biológico en el síndrome esquizofrénico. Correspondiendo a los siguientes objetivos específicos.

4.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.2.A) Analizar las variables sociodemográficas de los pacientes y su relación con los movimientos oculares para evitar posibles factores de confusión.

4.1.2.B) Referir las características clínicas de los pacientes.

4.1.2.C) Determinar la relación entre la atención y los movimientos oculares en la esquizofrenia.

4.1.2.D) Describir la relación entre síndrome negativo y positivo en la esquizofrenia y dichos movimientos.

4.2. HIPÓTESIS

Tras la revisión bibliográfica, realizamos las siguientes hipótesis de trabajo:

4.2.1. En la esquizofrenia existe un incremento en la latencia de los movimientos sacádicos y antisacádicos.

4.2.2. En la esquizofrenia existe una disminución en la ganancia de los movimientos lentos de persecución.

4.2.3. Las alteraciones en dichos movimientos se relacionan fundamentalmente con los síntomas negativos de la esquizofrenia.

4.2.4. Las alteraciones en los movimientos oculares se presentarán con un menor grado de atención de los pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

5.1.1. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño muestral nos hemos basado en estudios previos (107), para ello se calculan las diferencias de las latencias sacádicas cuantificadas en milisegundos entre sujetos con esquizofrenia y controles, utilizando los valores de desviación estándar en la siguiente fórmula propuesta por el experto en bioestadística Salvador Pita Fernández (108).

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

En el caso de nuestro estudio aceptamos un riesgo de 0.05 y un poder estadístico del 90%:

$$n = \frac{2 (1.645 + 1.282)^2 * 1764}{784} = 38.55$$

Por los que necesitaríamos 39 pacientes con esquizofrenia y 39 controles.

5.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

5.1.2.A) El grupo de pacientes presenta los siguientes **criterios de inclusión:**

A.1) 47 pacientes que estuvieron ingresados o acudieron a consultas externas del INNN, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2011, que padecían esquizofrenia según criterios diagnósticos del DSM- IV-TR (109).

A.2) El intervalo de edad está comprendido entre los 18 y 64 años.

A.3) Ambos sexos.

A.4) Firma del consentimiento informado (ANEXO 1).

A.5) Presentar una agudeza visual de 20/20, evaluada con el Test de Snellen (110).

5.1.2.B) **Como criterios de exclusión:**

B.1) Antecedente personal de enfermedad neurológica.

B.2) Consumo de sustancias.

B.3) Pacientes menores de 18 años.

B.4) Pacientes mayores de 65 años.

5.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

5.1.3.A) En relación al grupo control, presentan los siguientes **criterios de inclusión:**

A.1) 47 sujetos que acudieron a las consultas externas de Otoneurología del INNN a quienes se les descartó patología orgánica.

A.2) Ambos sexos.

A.3) Firma del consentimiento informado (ANEXO 1).

A.4) Presentar una agudeza visual 20/20, evaluada con el Test de Snellen (110).

5.1.3.B) Como criterios de exclusión:

B.1) Cualquier diagnóstico en el EJE I del DSM-IV a lo largo de su vida, objetivado mediante la aplicación de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I) (111).

B.2) Antecedentes familiares de trastornos mentales codificados en el Eje I del DSM-IV

B.3) Antecedente personal de enfermedad neurológica.

B.4) Sujetos menores de 18 años.

B.5) Sujetos mayores de 65 años

5.1.4. MUESTRA PAREADA POR EDAD Y SEXO

La edad media de los pacientes esquizofrénicos es de 31,00 años frente a los 29,34 del grupo control. No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos tras el análisis de la varianza realizado, donde se obtiene una puntuación f de 1,07 para un nivel de significatividad de .304.

En relación a las características según la variable sexo se observa una predominancia del sexo femenino en el grupo control (60% vs 40%), si bien tras el chi-cuadrado realizado las diferencias halladas entre ambos grupos no son estadísticamente significativas así se obtiene un resultado de 3,47 para un nivel de significatividad .062.

Lo que nos lleva a considerar que la muestra en relación a controles y sujetos de investigación está pareada por edad y sexo.

5.2. DESARROLLO DEL PROTOCOLO

Se desarrolló un protocolo formado por el siguiente grupo de indicadores:

5.2.1. SOCIODEMOGRÁFICOS

5.2.1.A) Edad.

5.2.1.B) Sexo: codificado en hombre y mujer.

5.2.1.C) Estado civil: codificado en soltero/a, casado/a o con pareja, separado/a o divorciado/a y viudo/a.

5.2.1.D) Convivencia: codificada en con familia propia, con familia de origen, solo/a u otros.

5.2.1.E) Años de escolaridad.

5.2.1.F) Tipo de estudios: codificado en primarios, secundarios y universitarios.

5.2.1.G) Actividad laboral: codificada en activo/a con empleo, activo/a desempleado/a, estudiante y desconocido/a.

5.2.2. CLÍNICOS

5.2.2.A) Diagnóstico de esquizofrenia según criterios de Esquizofrenia DSM-IV-TR.

5.2.2.B) Presencia con comorbilidad médica del tipo endocrinológico y cardiológico: sí o no.

5.2.2.C) Dosis de neuroléptico en unidades de clorpromazina (ANEXO 2) (112) (113, 114).

5.2.2.D) Dosis de benzodiacepinas en unidades de diazepam (ANEXO 3) (115).

5.2.3. ELECTRONISTAGMOGRAFÍA

La electronistagmografía (ENG) es un estudio que tradicionalmente permite evaluar a los pacientes con mareo , vértigo o alteraciones en el equilibrio, debido a que proporciona una evaluación objetiva del sistema oculomotor y vestibular (116).

La electronistagmografía tradicional incluye el uso de electrooculografía para medir los movimientos oculares. Esta cuantificación es posible debido a la diferencia de potencial existente entre la córnea y la retina, y se determina tras la colocación de electrodos en el eje horizontal y vertical alrededor de los ojos (117).

La prueba sacádica evalúa el sistema de los movimientos rápidos de los ojos y la fijación del blanco en la fovea. La tecnología actual permite la presentación de puntos luminosos en una barra de luz y el posterior análisis informático a través del cual el facultativo puede objetivar la latencia, la velocidad y la precisión de los movimientos sacádicos (118).

Los movimientos lentos de persecución permiten el rastreo de objetivos dentro del campo visual. Durante la ejecución de la prueba se instruye al paciente que sólo mueva los ojos. Pueden verse afectados por la atención y como regla general, el seguimiento vertical no es tan suave como el horizontal (119).

Diversos autores han empleado la electronistagmografía para la evaluación de movimientos oculares en la esquizofrenia (120) (121) (122).

En nuestra investigación tanto a casos como a controles se les realizó una determinación de los movimientos oculares sacádicos, antisacádicos y lentos de persecución.

Se utilizó el equipo de adquisición de señales biológicas MICROMEDICAL, mediante el cual se obtuvo un registro gráfico denominado electronistagmograma. Se utilizaron electrodos de conducción desechables ubicados sobre la piel del paciente en los cantos externos de los ojos así como un electrodo de referencia en posición Fz. Para el registro del movimiento vertical ocular, los electrodos se colocaron encima y debajo del punto medio del ojo.

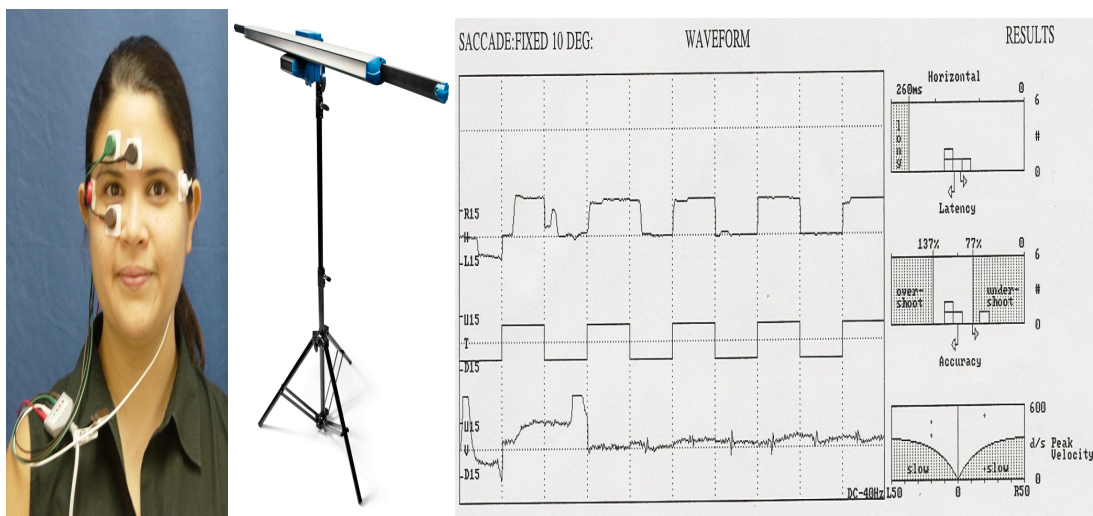


Ilustración 10: Figura A: Distribución de los electrodos para la toma de la electronistagmografía. Figura B: Barra de luz colocada a 1.20 metros de distancia del paciente. Figura C: Registro electronistagmográfico de sacadas oculares, el trazo superior corresponde al movimiento del ojo del paciente y el trazo inferior corresponde al movimiento del blanco visual en la barra de luz.

5.2.4. ESCALA PARA EL SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO DE LA ESQUIZOFRENIA (PANSS)

Los pacientes fueron evaluados mediante esta escala a través de una entrevista semiestructurada de 30-40 minutos de duración. La PANSS (ANEXO 4) fue elaborada por Kay y sus colaboradores en 1987 (123). Está constituida por 30 ítems, cada uno de los cuales se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Se pueden distinguir cuatro subescalas: la positiva (PANSS-P) de 7 ítems, la negativa (PANSS-N) también con 7 ítems, la de psicopatología

general (PANSS-PG) de 16 ítems, y la compuesta (PANSS-C) que se deriva de la resta de las dos primeras. Se encuentra validada en nuestro medio por Peralta y sus colaboradores (124).

5.2.5. SYMBOL DIGIT TEST

Se evaluó a casos y controles con el Symbol Digit test, creado por Smith en 1968 (125) (ANEXO 5). Previo a la prueba se le explicó a cada participante del estudio la clave de números situada la parte superior del test, en la que cada número del 1 al 9 correspondía a un símbolo. Posteriormente con la clave de números a la vista del sujeto, éste realizó un ensayo con los 10 primeros símbolos debiendo escribir el número que considerase oportuno debajo de cada símbolo. A continuación, se le indicó que durante un minuto y medio debía escribir con la mayor celeridad posible todos los números que pudiese debajo de los símbolos comenzando por la fila superior y de izquierda a derecha. El examinador con un cronómetro en la mano midió el tiempo. Una vez que los sujetos concluyeron el test se contabilizó el número de aciertos totales que conformaron la variable puntuación directa Symbol Digit Test. Posteriormente se categorizó una nueva variable en hipoproxésico, normoproxésico e hiperproxésico en función de la tabla de validación de administración escrita de Centofani (126) (ANEXO 6).

6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

6.1. CUANTITATIVAS-CUALITATIVAS

6.1.1. CUANTITATIVAS

6.1.1. A) Sociodemográficas:

A.1) Edad cronológica.

A.2) Años de escolarización.

6.1.1.B) Clínicas:

B.1) Días de evolución.

B.2) Días de tratamiento.

B.3) Dosis de antipsicótico en unidades de clorpromazina (112-114)(ANEXO 2).

B.4) Dosis de benzodiacepinas en unidades de diazepam (115) (ANEXO 3).

6.1.1.C) Psicométricas:

C.1) Puntuación directa de la PANNS positiva, negativa, psicopatología general y global (123).

C.2) Variable atencional puntuación directa en el symbol digit test (125).

6.1.1.D) Movimientos oculares sacádicos:

D.1) Latencia de la sacada horizontal fija.

D.2) Velocidad de la sacada horizontal fija.

D.3) Precisión de la sacada horizontal fija.

D.4) Latencia de la sacada horizontal aleatoria.

D.5) Velocidad de la sacada horizontal aleatoria.

D.6) Precisión de la sacada horizontal aleatoria.

D.7) Latencia de la sacada vertical aleatoria.

D.8) Velocidad de la sacada vertical aleatoria.

D.9) Precisión de la sacada vertical aleatoria.

6.1.1.E) Movimientos oculares antisacádicos:

E.1) Latencia de la antisacada horizontal fija.

E.2) Velocidad de la antisacada horizontal fija.

E.3) Precisión de la antisacada horizontal fija.

E.4) Latencia de la antisacada horizontal aleatoria.

E.5) Velocidad de la antisacada horizontal aleatoria.

E.6) Precisión de la antisacada horizontal aleatoria.

E.7) Latencia de la antisacada vertical aleatoria.

E.8) Velocidad de la antisacada vertical aleatoria.

E.9) Precisión de la antisacada vertical aleatoria.

6.1.1.F) Movimientos lentos de persecución horizontales o rastreo pendular horizontal:

F.1) Ganancia derecha a 0,1 Hz.

F.2) Ganancia izquierda a 0,1 Hz.

F.3) Ganancia derecha a 0,2 Hz.

F.4) Ganancia izquierda a 0,2 Hz.

F.5) Ganancia derecha a 0,4 Hz.

F.6) Ganancia izquierda a 0,4 Hz.

6.1.2. CUALITATIVAS

6.1.2.A) Sociodemográficas:

A.1) Estado civil: codificado en soltero/a, casado/a o con pareja, separado/a o viudo/a.

A.2) Convivencia: codificada en con familia propia, con familia de origen, solo/a u otros.

A.3) Tipo de estudios: codificado en primarios, secundarios y universitarios.

A.4) Actividad laboral: codificada en activo/a con empleo, activo/a desempleado/a, estudiante y desconocido/a.

6.1.2.B) Clínicas:

B.1) Se ha utilizado la subescala compuesta PANSS-C, resultante de restar la subescala negativa (PANSS-N) a la subescala positiva (PANSS-P).

SUBESCALA COMPUESTA: (PANSS-P)-(PANSS-N) (123).

B.2) En función de los resultados se ha creado una nueva variable categorizada en Síndrome positivo y Síndrome negativo, considerando el positivo > 0 y el negativo < 0 .

6.1.3.C) Psicométrica:

C.1) Tipo de atención categorizada en normoproxésico, hipoprosésico e hiperprosésico siguiendo la tabla de validación de administración escrita de Centofani (126) (ANEXO 6).

6.2. DEPENDIENTES-INDEPENDIENTES

6.2.1. DEPENDIENTES

6.2.1.A) Todas las variables relacionadas con los movimientos oculares.

6.2.2. INDEPENDIENTES

6.2.2.A) Síndrome esquizofrénico negativo y positivo.

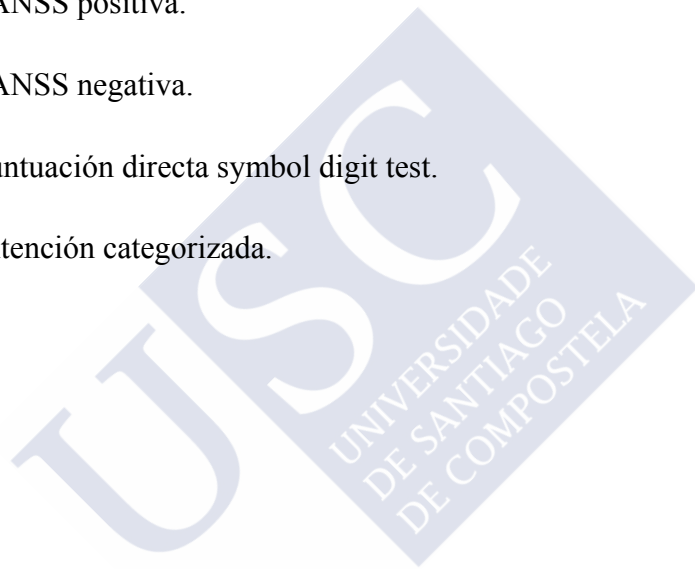
6.2.2.B) Variables psicométricas:

B.1) PANSS positiva.

B.2) PANSS negativa.

B.3) Puntuación directa symbol digit test.

B.4) Atención categorizada.



7.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1. VARIABLES CONTINUAS

7.1.1) Estadística descriptiva: media, desviación típica, mínimo y máximo.

7.1.2) Estadística descriptiva resultante del cruce de las variables independientes y dependientes.

7.1.3) Estadísticos de significatividad: prueba t de student, análisis de la varianza y post-hoc.

7.1.4) Estadística de correlación: índice de correlación de Pearson entre las variables independientes y dependientes.

7.1.5) Estadística de clasificación: análisis discriminante.

7.2. VARIABLES CUALITATIVAS

7.2.1) Cruce entre las variables sexo con las variables sociodemográfica

7.2.2) Cruce de la variable sexo con las variables caso-control y tipo de atención categorizada.

7.2.3) Como estadístico de significatividad se utilizó el Chi- cuadrado de Pearson.

8.

RESULTADOS PRELIMINARES

8. RESULTADOS PRELIMINARES

8.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

En la figura 1 mostramos los resultados más sobresalientes de las variables sociodemográficas de los pacientes (escolaridad en años, tipo de estudios, actividad laboral, estado civil y convivencia).

Así un 20% de los pacientes presentan una escolaridad de 15 años (19% para los hombres vs 22% para las mujeres).

Un 65% realizaron estudios secundarios (74% para los hombres vs 50% para las mujeres) y un 10% efectuaron estudios universitarios (6% para los hombres vs 17% para las mujeres).

Respecto a la actividad laboral un 65% están desempleados/as (68% para los hombres vs 61% para las mujeres).

En relación al estado civil un 85% están solteros/as (93% hombres vs 71% mujeres).

Respecto a la convivencia un 83% de los pacientes viven con su familia de origen (93% de los hombres vs 64% de las mujeres).

Las diferencias entre los porcentajes hallados en las distintas variables con el sexo no son estadísticamente significativas tras el chi-cuadrado realizado.

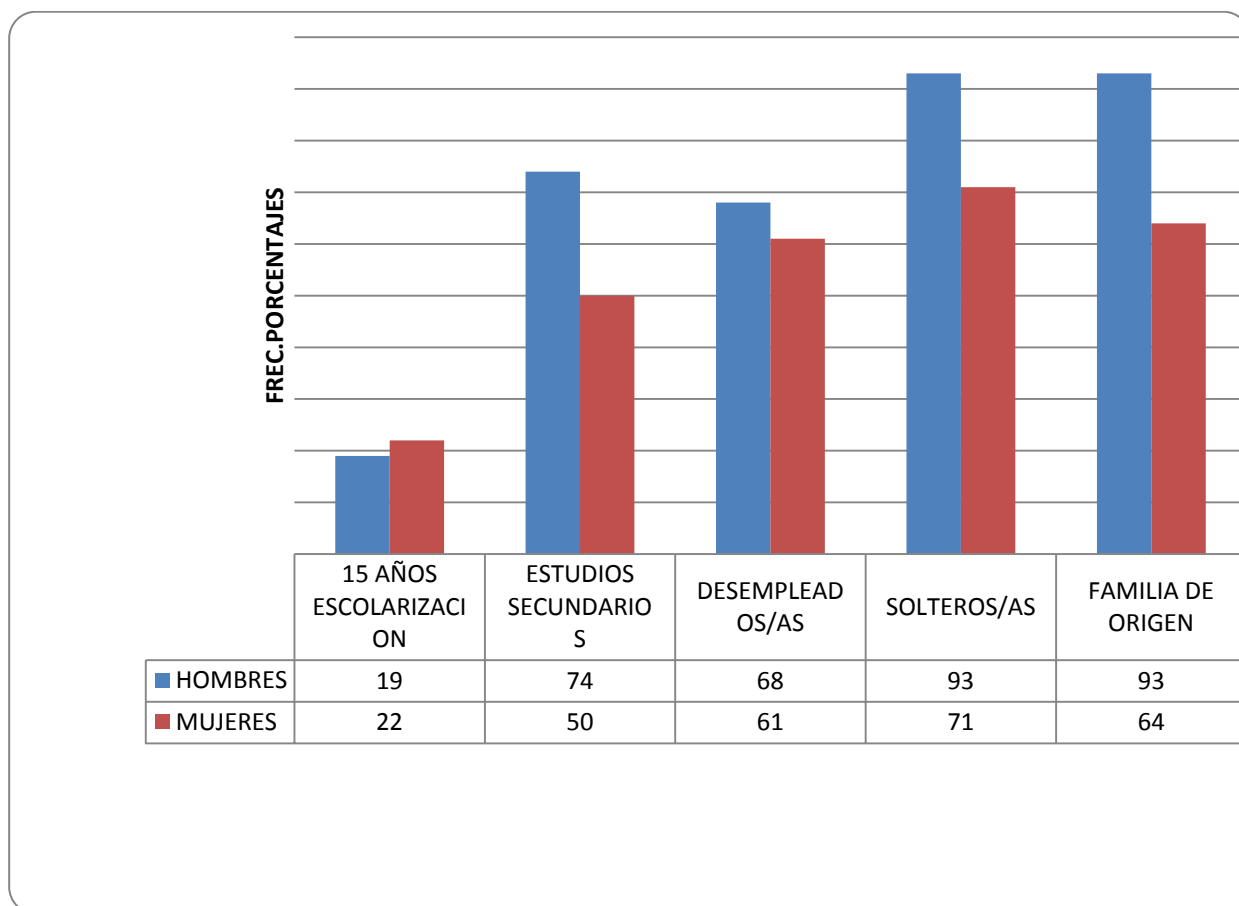


Figura 1: Resumen perfil sociodemográfico de la muestra de pacientes.

8.2. COMORBILIDAD MÉDICA

En la figura 2 mostramos los resultados más sobresalientes. Un 11% de los pacientes presentan una enfermedad endocrina (12% mujeres vs 10% de hombres). Y un 2% de los pacientes presentan patología cardiovascular (3% mujeres vs 0% hombres).

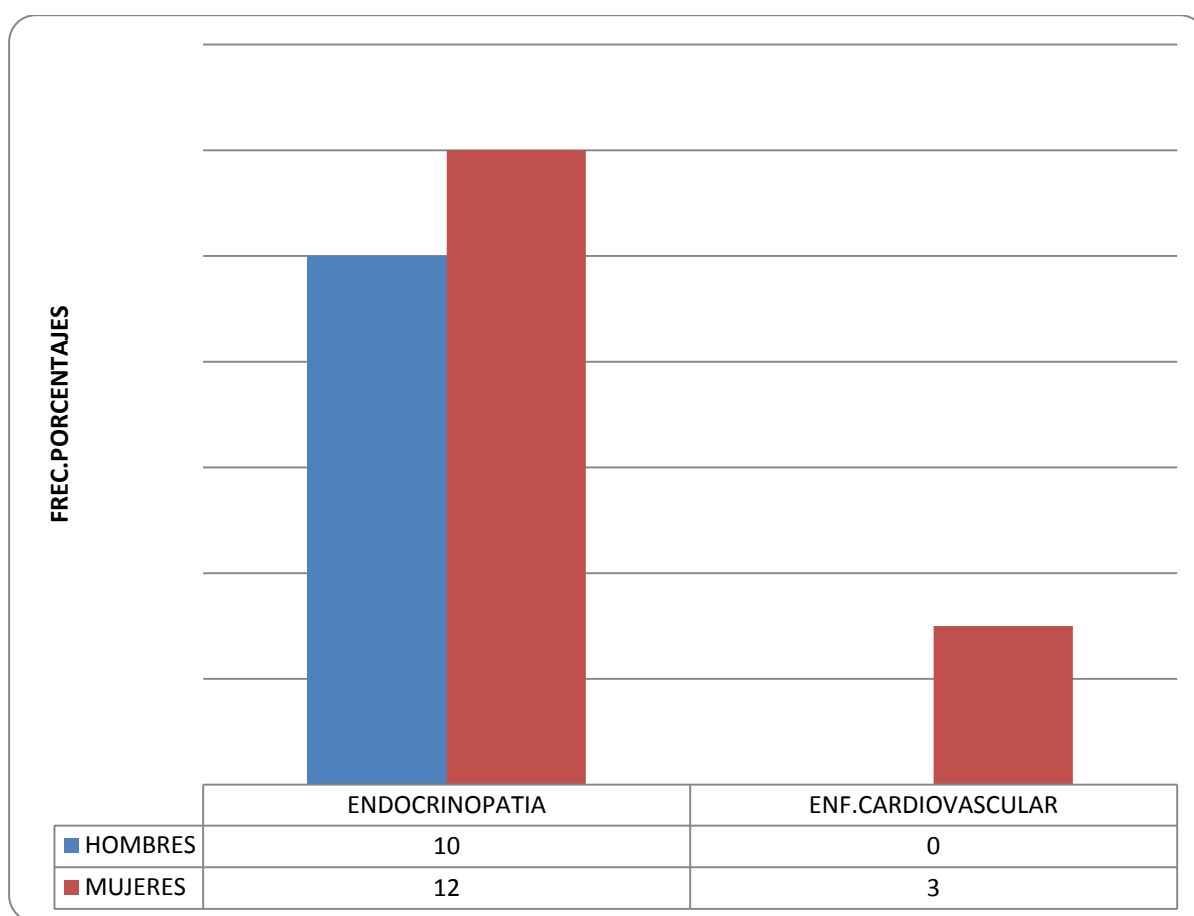


Figura 2: Comorbilidad médica.

8.3. VARIABLES EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS

En relación a las variables de evolución ver tabla 2. Se obtiene una media de 3031 días de evolución (8,30 años) en los pacientes de la muestra, siendo superior el tiempo de la enfermedad en las mujeres que en los hombres.

El tiempo de tratamiento es inferior 2325 días (6,36 años), siendo menor en hombres que en mujeres, siguiendo la tendencia en relación a los días de evolución. Esto supone una demora aproximada en el tratamiento de 2 años.

No hallamos diferencias significativas respecto al sexo tras la realización de la t de student. Así se obtuvieron como resultados para los días de evolución una t de 1,09 para un nivel de significatividad de .282. Y para el tiempo de tratamiento una t de .1404 para un nivel de significatividad de .688.

		DÍAS DE EVOLUCIÓN	TIEMPO DE TRATAMIENTO EN DÍAS
MUJER	Media	3662,59	2553,24
	Error típ. de la media	863,586	826,878
	Desv. típ.	3560,655	3409,304
	Mínimo	22	0
	Máximo	11680	11680
	N	17	17
HOMBRE	Media	2674,40	2195,67
	Error típ. de la media	478,153	476,091
	Desv. típ.	2618,949	2607,656
	Mínimo	23	0
	Máximo	9125	8400
	N	30	30
TOTAL	Media	3031,83	2325,00
	Error típ. de la media	436,726	421,748
	Desv. típ.	2994,039	2891,356
	Mínimo	22	0
	Máximo	11680	11680

Tabla 2: Resultados de la estadística descriptiva de las variables de evolución de la esquizofrenia.

8.4. RESULTADOS DE LOS ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DOSIS DE NEUROLÉPTICOS EN UNIDADES DE CLORPROMAZINA Y DOSIS DE BENZODIACEPINAS EN UNIDADES DE DIAZEPÁN

Se muestran en la tabla 3.

El promedio de unidades clorpromazina utilizado en el tratamiento de los pacientes es de 365, 89. Siendo superior en los hombres que en las mujeres 465,43 miligramos vs 190,22. Estas diferencias son estadísticamente significativas, obteniéndose un resultado $t=2,332$, para un nivel de significatividad de .024.

Respecto a la dosis de benzodiazepinas el promedio en unidades de diazepam es de 15,94, siendo superior en los hombres que en las mujeres, si bien las diferencias entre las medias no son estadísticamente significativas, obteniéndose un resultado $t=1,219$ para un nivel de significatividad .1231.

		DOSIS DE NEUROLÉPTICO EN UNIDADES DE CLORPROMAZINA	DOSIS DE BENZODIACEPINAS EN UNIDADES DE DIAZEPAN
MUJER	Media	190,22	8,64
	Error típ. de la media	53,73	2,704
	Desv. típ.	221,55	8,970
	Mínimo	0	0
	Máximo	800	20
	N	17	11
HOMBRE	Media	465,43	19,16
	Error típ. de la media	83,17	5,562
	Desv. típ.	455,54	27,811
	Mínimo	0	0
	Máximo	2000	120
	N	30	25
TOTAL	Media	365,89	15,94
	Error típ. de la media	59,39	4,005
	Desv. típ.	407,15	24,032
	Mínimo	0	0
	Máximo	2000	120
	N	47	36

Tabla 3: Resultados estadística descriptiva en dosis de neurolépticos y de benzodiacepinas.

8.5. RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA EN LA PANSS

En la tabla 4 mostramos los resultados de la estadística descriptiva en relación a la escala de la PANSS, donde se observa que la puntuación media global es de 81,87, en la escala PANSS positiva es de 20,23, en la PANSS negativa 21,72 y en la escala de psicopatología general 39,60.

No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres tras la prueba t realizada.

		PANSS POSITIVA	PANSS NEGATIVA	PANSS PSICOPATOLO GIA GENERAL	PANSS GLOBAL
MUJER	Media	20	21,41	38,29	81,76
	Error típ. de la media	1,51	1,59	2,87	3,88
	Desv. típ.	6,22	6,55	11,84	16,01
	Mínimo	10	10	3	52
	Máximo	31	37	53	103
	N	17	17	17	17
HOMBRE	Media	20,37	21,90	40,33	81,93
	Error típ. de la media	1,30	0,98	1,70	3,64
	Desv. típ.	7,10	5,38	9,31	19,92
	Mínimo	7	11	20	42
	Máximo	40	33	60	125
	N	30	30	30	30
TOTAL	Media	20,23	21,72	39,60	81,87
	Error típ. de la media	0,98	0,84	1,49	2,69
	Desv. típ.	6,73	5,77	10,22	18,42
	Mínimo	7	10	3	42
	Máximo	40	37	60	125
	N	47	47	47	47

Tabla 4: Resultados estadística descriptiva en la PANSS.

8.6. RESULTADOS DE LA PANSS COMPUESTA: SÍNDROME POSITIVO, SÍNDROME NEGATIVO

En la tabla 5 se muestran los resultados del cruce de la PANSS compuesta categorizada en Síndrome Negativo (valores inferiores a 0) y Síndrome Positivo (valores superiores a 0). Podemos apreciar que la mayoría de los pacientes según la PANSS presentan un Síndrome negativo (61.7% vs 38.3%).

Tras el chi-cuadrado realizado, no se aprecian diferencias significativas entre hombres y mujeres pese a los 13 puntos de diferencia hallados entre ambos sexos. Se obtiene un resultado de .865 para un nivel de significatividad de .352.

		PANSS COMPUESTA		TOTAL
		S NEGATIVO	S POSITIVO	
MUJER	N	9	8	17
	%	52,9%	47,1%	100,0%
HOMBRE	N	20	10	30
	%	66,7%	33,3%	100,0%
TOTAL	N	29	18	47
	%	61,7%	38,3%	100,0%

Tabla 5: Resultados de la PANSS compuesta.

8.7. RESULTADOS DE LA VARIABLE ATENCIONAL PUNTUACIÓN DIRECTA EN EL SYMBOL DIGIT TEST

En la tabla 6 se observan los resultados de los estadísticos descriptivos de las puntuaciones directas del symbol digit test, donde se aprecian que las diferencias de medias son muy importantes entre el global hombres y mujeres del grupo control respecto al grupo de pacientes esquizofrénicos. Así en los pacientes esquizofrénicos los promedios en el test son inferiores a los que se obtienen en el grupo control (a nivel global 33,94 frente al 54,28 del grupo control). Con las mujeres las diferencias oscilan 32 del grupo pacientes respecto 56,15 del grupo control y en los hombres entre 35,03 del grupo pacientes respecto a 51,95 del grupo control.

En la t de student se obtiene una puntuación t de -7,734 para un nivel de significatividad de .00. Los resultados de la prueba t student en la mujeres del grupo de pacientes respecto al grupo control es de -7,916 para un nivel de significatividad de .00. Y en los hombres es de -4,019 para un nivel de significatividad de .00.

		Error típ. de la					
		Media	Desv. típ.	media	Mínimo	Máximo	N
CASOS	mujer	32,00	8,62	2,09	17,00	45,00	17,00
	Hombre	35,03	16,11	2,94	7,00	75,00	30,00
	Total	33,94	13,84	2,02	7,00	75,00	47,00
CONTROL	mujer	56,15	10,46	2,05	37,00	84,00	26,00
	hombre	51,95	12,65	2,76	22,00	80,00	21,00
	Total	54,28	11,55	1,68	22,00	84,00	47,00
TOTAL	mujer	46,60	15,37	2,34	17,00	84,00	43,00
	hombre	42,00	16,89	2,36	7,00	80,00	51,00
	Total	44,11	16,29	1,68	7,00	84,00	94,00

Tabla 6: Resultados de la variable atencional puntuación directa del Symbol Digit Test.

8.8. RESULTADOS DEL TIPO DE ATENCIÓN CATEGORIZADA: SYMBOL DIGIT TEST

En la tabla 7 podemos apreciar las grandes diferencias existentes entre hombres y mujeres del grupo control e investigación respecto al tipo de atención categorizada que presentan. Así las mujeres que padecen esquizofrenia, presentan un nivel de atención disminuida en un 100%, frente al 11 % de las mujeres del grupo control.

Y en los hombres un 73% de los pacientes presentan una hipoprosexia frente al 33% del grupo control.

No hay ninguna mujer esquizofrénica que tenga una atención hiperproséxica y en los hombres esquizofrénicos un 7% presentan este tipo de atención.

Estas diferencias son estadísticamente significativas. En las mujeres se obtiene un valor chi cuadrado 32.33 para un nivel de significatividad .00 y en hombres 8.09 para un nivel de significatividad 0.018.

A nivel global mostramos los resultados en la figura 3, obteniéndose marcadas diferencias significativas (83% hipoproséxicos del grupo esquizofrenia frente al 21% del grupo control). Siendo el resultado del chi-cuadrado 85.60 para un nivel de significatividad de .00.

Tipo de Atención Categorizada SYMBOL DIGIT TEST						
			normoproxésico	hipoproxésico	hiperproxésico	total
Mujeres	Caso	Recuento	0	17	0	17
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	Control	Recuento	17	3	6	26
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	65,4%	11,5%	23,1%	100,0%
	Total	Recuento	17	20	6	43
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	39,5%	46,5%	14,0%	100,0%
Hombres	Caso	Recuento	6	22	2	30
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	20,0%	73,3%	6,7%	100,0%
	Control	Recuento	10	7	4	21
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	47,6%	33,3%	19,0%	100,0%
	Total	Recuento	16	29	6	51
		% dentro de TIPO DE VARIABLE	31,4%	56,9%	11,8%	100,0%

Tabla 7: Resultados en relación al género del tipo de atención categorizada en normoproxésico, hipoproxésico e hiperproxésico.

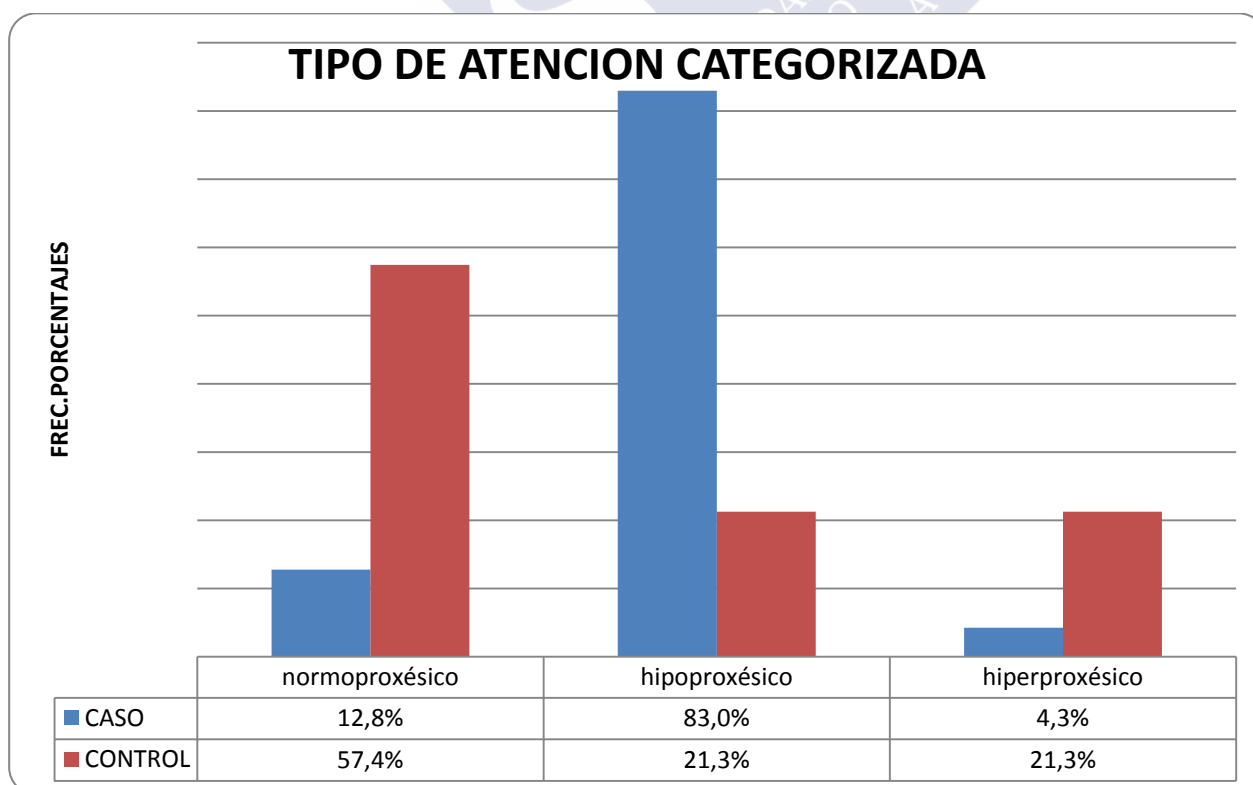


Figura 3: Resultados globales del tipo de atención categorizada.

9.

RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

9. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

9.1. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS SACÁDICOS HORIZONTALES

En la tabla 8 mostramos los estadísticos descriptivos y el nivel de significatividad en la prueba t de student entre hombres y mujeres. Las mujeres obtienen unos promedios superiores en la precisión de la sacada horizontal fija, velocidad horizontal fija, precisión horizontal aleatoria y velocidad horizontal aleatoria. En el resto de los movimientos sacádicos horizontales son los hombres los que obtienen mayores promedios, si bien las diferencias entre hombres y mujeres de toda la muestra apenas son perceptibles. No siendo estas diferencias estadísticamente significativas tras la t de student realizada.

En la tabla 9 se exponen los resultados descriptivos más importantes. En relación a los casos y controles se obtienen marcadas diferencias en la latencia de la sacada horizontal fija (214,72 ms vs 174,02 ms) y en la latencia de la sacada horizontal aleatoria (223,91 ms vs 175,11 ms). El nivel de significatividad hallado en la prueba t de student fue .00. El resto de las medias en los movimientos sacádicos horizontales no son estadísticamente significativas.

En la figura 4 mostramos el promedio global de los movimientos sacádicos horizontales.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
SACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	mujer	193,95	68,67	10,47	43	,973
	hombre	194,35	43,75	6,13	51	
SACADA HORIZONTAL FIJA PRECISIÓN	mujer	94,70	7,94	1,21	43	,167
	hombre	92,55	7,02	0,98	51	
SACADA HORIZONTAL FIJA VELOCIDAD	mujer	477,91	159,04	24,25	43	,489
	hombre	455,86	148,20	20,75	51	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA LATENCIA	mujer	192,44	37,91	5,78	43	,126
	hombre	205,47	43,00	6,02	51	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA PRECISIÓN	mujer	93,40	9,16	1,40	43	,659
	hombre	92,49	10,42	1,46	51	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA VELOCIDAD	mujer	391,00	148,58	22,66	43	,677
	hombre	378,51	141,16	19,77	51	

Tabla 8: Estadísticos descriptivos y el nivel de significatividad en la prueba t de student entre hombres y mujeres de los movimientos sacádicos horizontales.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
SACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	Caso	214,32	72,38	10,56	47	,000
	Control	174,02	17,81	2,60	47	
SACADA HORIZONTAL FIJA PRECISIÓN	Caso	92,13	7,61	1,11	47	,069
	Control	94,94	7,17	1,05	47	
SACADA HORIZONTAL FIJA VELOCIDAD	Caso	462,32	169,66	24,75	47	,819
	Control	469,57	135,65	19,79	47	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA LATENCIA	Caso	223,91	41,06	5,99	47	,000
	Control	175,11	22,47	3,28	47	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA PRECISIÓN	Caso	91,34	10,28	1,50	47	,123
	Control	94,47	9,19	1,34	47	
SACADA HORIZONTAL ALEATORIA VELOCIDAD	Caso	407,47	145,14	21,17	47	,118
	Control	360,98	140,44	20,49	47	

Tabla 9: Resultados de los movimientos sacádicos horizontales de los casos y controles.

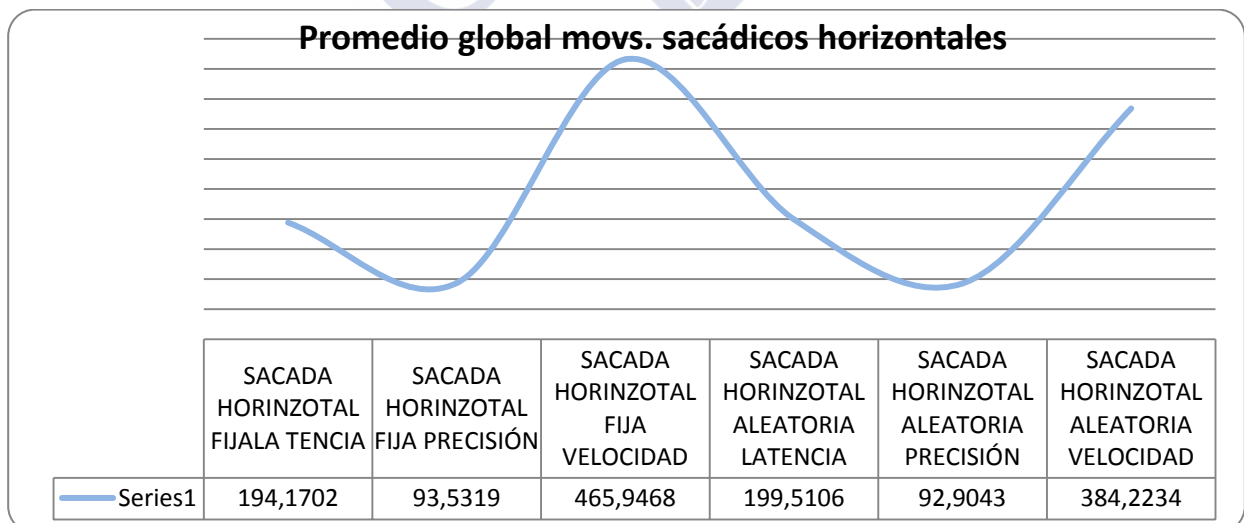


Figura 4: Promedio global de los movimientos sacádicos horizontales.

9.2. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS SACÁDICOS VERTICALES

En la tabla 10 se muestra que los hombres obtienen mayores promedios en todas las variables de los movimientos sacádicos verticales, pero al igual que ocurría con los movimientos horizontales dichas diferencias no son estadísticamente significativas.

Respecto a los casos y controles ver tabla 11. En la latencia de los movimientos verticales aleatorios es donde se obtienen diferencias marcadas entre casos y controles. Así en los primeros se obtiene un promedio de 229,60 ms frente a 195,11 ms en los controles. Siendo estas diferencias estadísticamente significativas en la prueba t para un nivel de significatividad .01. En el resto de los parámetros se encuentran promedios superiores en los controles frente a los casos si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En la figura 5 se muestran los promedios globales de los movimientos sacádicos verticales.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
SACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	HOMBRES	213,95	64,54	9,84	43	,831
	MUJERES	211,00	68,29	9,56	51	
SACADA VERTICAL ALEATORIA PRECISIÓN	HOMBRES	130,09	65,29	9,96	43	,798
	MUJERES	126,98	52,32	7,33	51	
SACADA VERTICAL ALEATORIA VELOCIDAD	HOMBRES	461,16	228,95	34,91	43	,626
	MUJERES	437,71	234,37	32,82	51	

Tabla 10: Resultados de los movimientos sacádicos verticales en hombres y mujeres.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
SACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	caso	229,60	85,82	12,52	47	,011
	control	195,11	30,06	4,39	47	
SACADA VERTICAL ALEATORIA PRECISIÓN	caso	121,13	43,76	6,38	47	,228
	control	135,68	69,64	10,16	47	
SACADA VERTICAL ALEATORIA VELOCIDAD	caso	440,45	229,11	33,42	47	,739
	control	456,43	234,99	34,28	47	

Tabla 11: Resultados de los movimientos sacádicos verticales de los casos y controles.

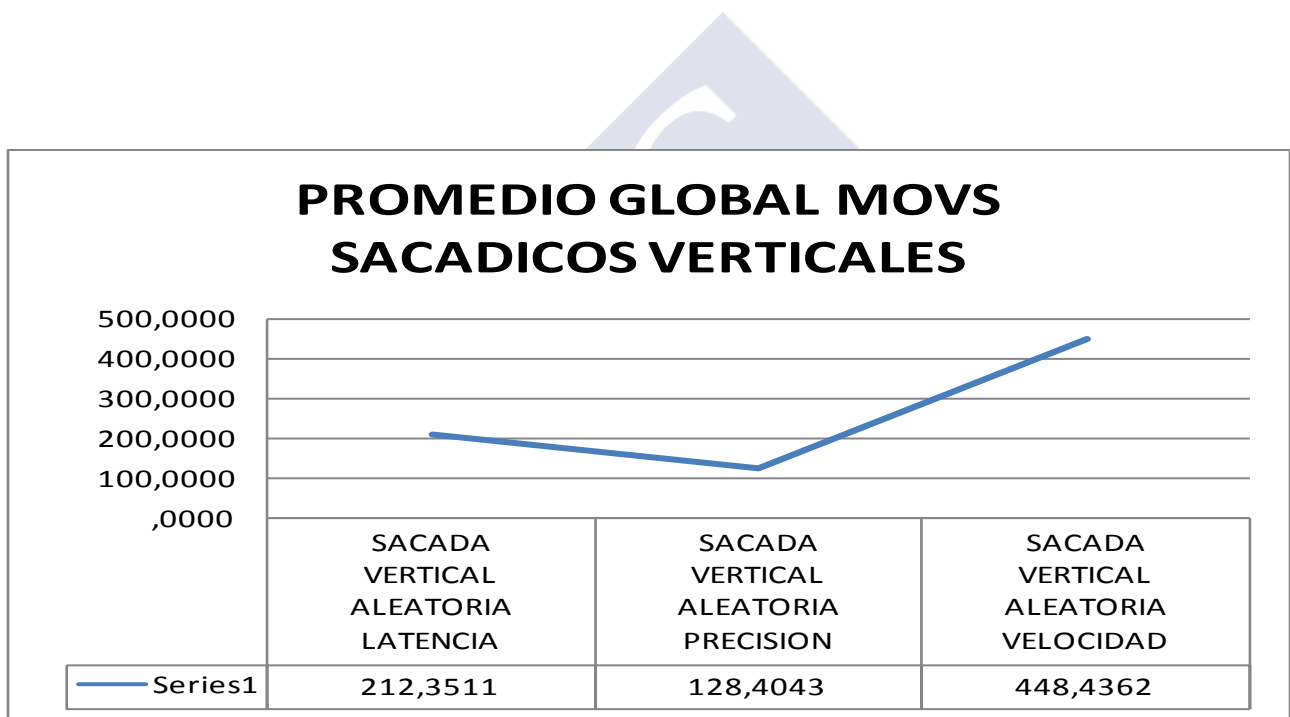


Figura 5: Promedio global de los movimientos sacádicos verticales.

9.3. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS ANTISACÁDICOS HORIZONTALES

En la tabla 12 se muestran los promedios según el sexo, donde observamos promedios superiores de las mujeres en la latencia y velocidad de las antisacadas fijas, así como en la precisión y la velocidad de las antisacadas aleatorias, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Respecto a casos y controles ver tabla 13. Se aprecian marcadas diferencias (estadísticamente significativas para un nivel de significatividad de .00 con la prueba t), en la latencia de las antisacadas fijas (329,82 ms frente 260,32 ms) y en la latencia de las antisacadas aleatorias (400,00 ms frente a 325,32 ms). También se aprecia que los controles obtienen promedios superiores en la precisión y velocidad de las antisacadas aleatorias (113,21% a 100,39 % y 508,83 %/seg frente a 437,36 %/seg) estas diferencias casi son estadísticamente significativas en la prueba t de student (.051 y .052). Hay 2 pacientes que no han podido realizar las antisacadas horizontales fijas y 3 pacientes que no han podido ejecutar las antisacadas horizontales aleatorias.

En la figura 6 se muestran los promedios globales de los movimientos antisacádicos horizontales.

PERFIL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES EN ESQUIZOFRENIA

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	mujer	299,53	89,79	13,69	43	,624
	hombre	289,73	100,12	14,30	49	
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA PRECISIÓN	mujer	102,72	17,10	2,61	43	,238
	hombre	113,24	55,83	7,98	49	
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA VELOCIDAD	mujer	537,65	185,91	28,35	43	,294
	hombre	498,31	171,85	24,55	49	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA LATENCIA	mujer	353,69	83,79	12,93	42	,511
	hombre	368,06	117,75	16,82	49	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA PRECISIÓN	mujer	107,74	21,75	3,36	42	,839
	hombre	106,39	37,98	5,43	49	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA VELOCIDAD	mujer	507,24	181,26	27,97	42	,096
	hombre	446,02	165,61	23,66	49	

Tabla 12: Estadísticos descriptivos y el nivel de significatividad en la prueba t de student entre hombres y mujeres de los movimientos antisacádicos horizontales.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	caso	329,82	115,05	17,15	45	,000
	control	260,32	52,85	7,71	47	
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA PRECISIÓN	caso	114,09	59,38	8,85	45	,205
	control	102,81	11,73	1,71	47	
ANTISACADA HORIZONTAL FIJA VELOCIDAD	caso	498,09	195,77	29,18	45	,331
	control	534,51	160,70	23,44	47	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA LATENCIA	caso	400,00	117,97	17,78	44	,000
	control	325,32	71,15	10,38	47	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA PRECISIÓN	caso	100,39	16,70	2,52	44	,051
	control	113,21	39,83	5,81	47	
ANTISACADA HORIZONTAL ALEATORIA VELOCIDAD	caso	437,36	188,19	28,37	44	,052
	control	508,83	155,29	22,65	47	

Tabla 13: Resultados de los movimientos antisacádicos horizontales: casos y controles.

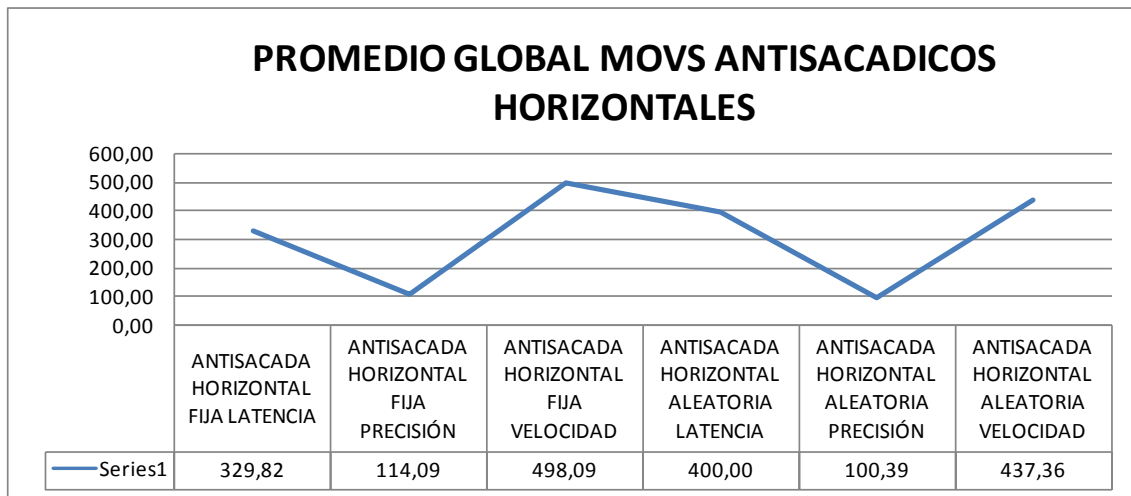


Figura 6: promedios globales de los movimientos antisacádicos horizontales.

9.4. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS ANTISACÁDICOS VERTICALES

En la tabla 14 mostramos los promedios de las antisacadas verticales según el sexo. Los hombres obtienen promedios ligeramente superiores a las mujeres en la precisión y velocidad de las antisacadas verticales aleatorias. Sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas.

En la tabla 15 se observan las diferencias entre casos y controles en la latencia de la antisacada vertical aleatoria 433,95ms frente a 320,49ms. Estas diferencias son estadísticamente significativas (.00), tras la prueba t realizada. En el resto de los parámetros los controles obtienen promedios superiores a los pacientes si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas. Hay 4 pacientes que no han podido ejecutar los movimientos antisacádicos verticales.

En la figura 7 se muestran los promedios globales de estos movimientos.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	HOMBRES	373,69	110,92	17,12	42,00	,934
	MUJERES	375,58	105,11	15,17	48,00	
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA PRECISIÓN	HOMBRES	126,31	43,84	6,77	42,00	,925
	MUJERES	125,25	60,45	8,73	48,00	
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA VELOCIDAD	HOMBRES	552,45	263,77	40,70	42,00	,086
	MUJERES	458,98	249,49	35,64	48,00	

Tabla 14: Resultados de los movimientos antisacádicos verticales en hombres y mujeres.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	CASOS	433,95	105,16	16,04	43	,000
	CONTROLES	320,49	76,65	11,18	47	
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA PRECISIÓN	CASOS	122,16	53,53	8,16	43	,543
	CONTROLES	129,02	52,99	7,73	47	
ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA VELOCIDAD	CASOS	486,20	254,20	38,32	43	,573
	CONTROLES	517,02	265,31	38,70	47	

Tabla 15: Resultados de los movimientos antisacádicos verticales de los casos y controles.

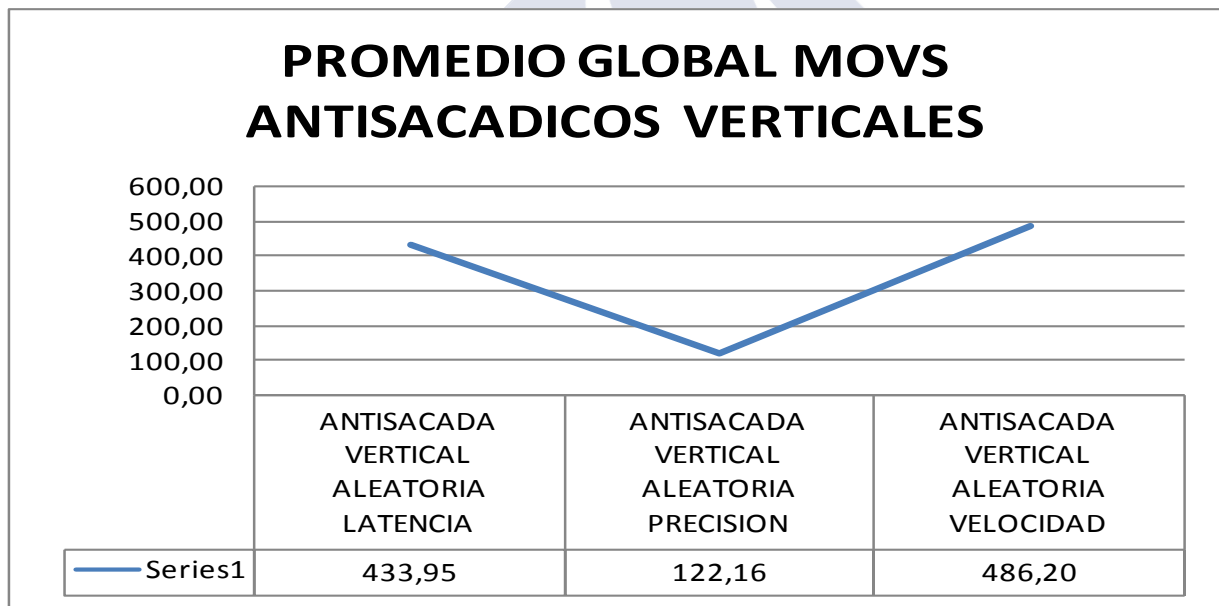


Figura 7: Promedio global de los movimientos antisacádicos verticales.

9.5. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS LENTOS DE PERSECUCIÓN HORIZONTALES O RASTREO PENDULAR HORIZONTAL:

En la tabla 16 se aprecian los resultados de la ganancia del rastreo pendular horizontal en relación a mujeres y hombres. Los promedios son superiores en las mujeres, siendo estadísticamente significativos según la t de student en la ganancia de los rastreos horizontales izquierdos.

En la tabla 17 se observa que los promedios son superiores en los controles que en los casos siendo las diferencias entre medias estadísticamente significativas según la t de student.

En la figura 8 se muestran los promedios globales de estos movimientos.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.1	mujeres	0,98	0,32	0,05	43	,105
	hombres	0,89	0,25	0,04	51	
RATREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.1	mujeres	0,99	0,30	0,05	43	,026
	hombres	0,86	0,26	0,04	51	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.2	mujeres	1,09	0,40	0,06	43	,053
	hombres	0,95	0,30	0,04	51	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.2	mujeres	1,07	0,32	0,05	43	,037
	hombres	0,93	0,30	0,04	51	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.4	mujeres	0,96	0,39	0,06	43	,108
	mujeres	0,84	0,29	0,04	51	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.4	mujeres	0,98	0,32	0,05	43	,037
	hombres	0,84	0,32	0,04	51	

Tabla 16: Resultados del rastreo pendular horizontal en relación a hombres y mujeres.

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	N	sig prueba t
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.1	casos	0,85	0,29	0,04	47	,007
	controles	1,01	0,27	0,04	47	
RATREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.1	casos	0,85	0,29	0,04	47	,016
	controles	0,99	0,26	0,04	47	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.2	casos	0,92	0,32	0,05	47	,011
	controles	1,10	0,36	0,05	47	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.2	casos	0,91	0,31	0,05	47	,010
	controles	1,08	0,30	0,04	47	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.4	casos	0,78	0,33	0,05	47	,001
	controles	1,01	0,33	0,05	47	
RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.4	casos	0,80	0,34	0,05	47	,003
	controles	1,00	0,28	0,04	47	

Tabla 17: Resultados del rastreo pendular horizontal en relación a casos y controles.

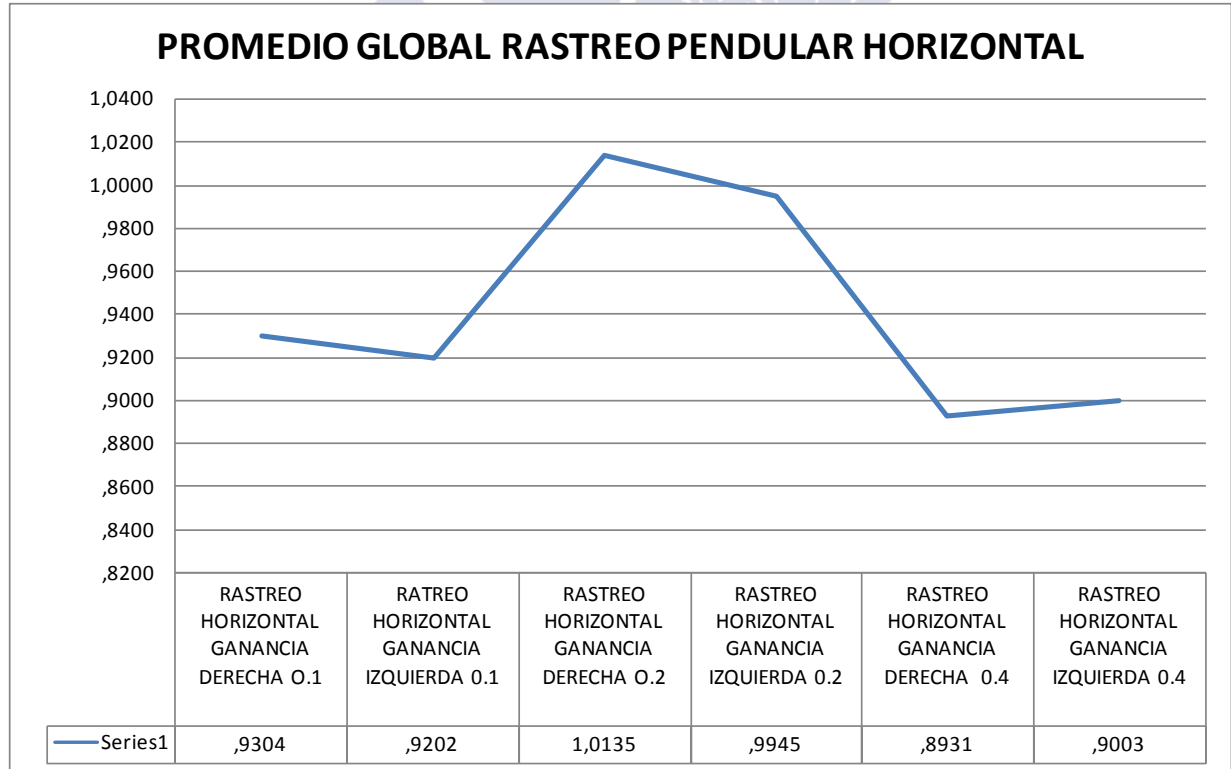


Figura 8: Promedio global rastreo pendular horizontal.

9.6. DIFERENCIAS ENTRE SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO EN RELACIÓN A MOVIMIENTOS OCULARES

No hay diferencias entre el Síndrome positivo y el Síndrome negativo entre las puntuaciones medias de los movimientos antisacádicos y de rastreo pendular tras la t de student realizada.

En relación a los movimientos sacádicos se obtiene una puntuación media en la precisión de la sacada horizontal aleatoria superior en el Síndrome positivo que en el negativo (96,61 vs 88,09) siendo estas diferencias estadísticamente significativas para un nivel del 0.004.



9.7. RESULTADOS DEL ÍNDICE DE CORRELACIÓN

9.7.1. MOVIMIENTOS SACÁDICOS Y ANTISACÁDICOS

9.7.1.A) MOVIMIENTOS SACÁDICOS:

No se encuentran correlaciones entre los movimientos sacádicos horizontales y verticales en las variables relacionadas con los tiempos de evolución, días de tratamiento y las dosis de tratamientos recibidos a nivel de antipsicóticos en unidades de clorpromazina y benzodiacepinas en unidades de diazepam. Igualmente no encontramos correlación entre las puntuaciones globales de la PANSS positiva y los movimientos sacádicos.

En relación a la PANSS negativa se encuentra una correlación positiva entre la latencia de la sacada horizontal fija y la latencia de la sacada horizontal aleatoria. Asimismo encontramos una correlación negativa con la precisión de la sacada horizontal aleatoria.

Ver tabla 18 en la cual se muestran los resultados más sobresalientes.

		SACADA HORINZOTAL FIJALA TENCIA		SACADA HORINZOTAL FIJA PRECISIÓN		SACADA HORINZOTAL ALEATORIA LATENCIA		SACADA HORINZOTAL ALEATORIA PRECISIÓN		SACADA HORINZOTAL ALEATORIA VELOCIDAD		SACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	
PANSS NEGATIVA													
PANSS NEGATIVA	Correlación de Pearson	1	,438**		-,109	-,196		,363*	-,299*		-,173		,195
	Sig. (bilateral)		,002		,465	,188		,012	,041		,246		,188
	N	47	47		47	47		47	47		47		47

Tabla 18: Resultados más sobresalientes del índice de correlación en los movimientos sacádicos.

9.7.1.B) MOVIMIENTOS ANTISACÁDICOS:

En relación a los movimientos antisacádicos se obtiene una correlación positiva entre la PANSS negativa con la latencia de la antisacada horizontal fija y una correlación negativa entre la PANSS negativa y la velocidad de la antisacada horizontal fija. No existiendo correlación al igual que sucedía en los movimientos sacádicos con los tiempos de evolución, días de tratamiento y las dosis de tratamientos recibidos a nivel de antipsicóticos en unidades de clorpromazina y benzodiacepinas en unidades de diazepam. Igualmente no encontramos correlación entre las puntuaciones globales de la PANSS positiva y los movimientos antisacádicos.

En la tabla 19 mostramos los resultados más sobresalientes.

		PANSS NEGATIVA	ANTISACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	ANTISACADA HORIZOTAL FIJA PRECISIÓN	ANTISACADA HORIZOTAL FIJA VELOCIDAD	ANTISACADA HORIZOTAL ALEATORIA LATENCIA	ANTISACADA HORIZOTAL ALEATORIA PRECISIÓN	ANTISACADA HORIZOTAL ALEATORIA VELOCIDAD	ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA
PANSS NEGATIVA	Correlación de Pearson	1	,325*	-,127	-,345*	-,025	-,192	-,162	,140
	Sig. (bilateral)		,029	,407	,020	,875	,212	,293	,371
	N	47	45	45	45	44	44	44	43

Tabla 19: Resultados más sobresalientes del índice de correlación en los movimientos antisacádicos.

9.7.1.C) MOVIMIENTOS SACÁDICOS, ANTISACÁDICOS Y ATENCIÓN:

En relación a la variable atencional puntuación directa symbol digit test con los movimientos sacádicos y antisacádicos, sólo se encuentra una correlación negativa en el parámetro latencia de estos movimientos con la puntuación directa de este test. Asimismo hacemos notar que estas correlaciones sólo se obtienen en toda la muestra, no apareciendo ningún tipo de correlación entre el grupo de esquizofrénicos y entre el grupo control por separado.

Ver tabla 20 en la que se muestran los resultados más sobresalientes.

		PUNTUACIÓN DIRECTA SYMBOL DIGIT TEST	SACADA HORINZOTAL FIJA LATENCIA	SACADA HORINZOTAL ALEATORIA LATENCIA	SACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA	ANTISACADA HORIZONTAL FIJA LATENCIA	ANTISACADA HORINZOTAL ALEATORIA LATENCIA	ANTISACADA VERTICAL ALEATORIA LATENCIA
PUNTUACIÓN DIRECTA SYMBOL DIGIT TEST	Correlación de Pearson	1	-,278**	-,464**	-,264*	-,388**	-,260*	-,415**
	Sig. (bilateral)		,007	,000	,010	,000	,013	,000
	N	94	94	94	94	92	91	90

Tabla 20: Resultados más sobresalientes del índice de correlación en toda la muestra entre puntuaciones directas del symbol digit test y movimientos sacádicos y antisacádicos.

9.7.2. RASTREO PENDULAR HORIZONTAL

9.6.2.A) RASTREO PENDULAR HORIZONTAL:

En relación a la ganancia del rastreo pendular horizontal al igual que como sucedía con los movimientos sacádicos y antisacádicos no existe correlación con los tiempos de evolución, días de tratamiento y las dosis de tratamientos recibidos a nivel de antipsicóticos en unidades de clorpromazina y benzodiacepinas en unidades de diazepam. Asimismo no encontramos correlación entre las puntuaciones globales del la PANSS positiva y el rastreo horizontal.

Se encuentra una correlación negativa entre la PANSS negativa, con la ganancia derecha del rastreo horizontal a 0.1 Hz.

Ver los resultados más sobresalientes en la tabla 21.

		PANSS NEGATIVA					
		RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.1	RATREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.1	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.2	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.2	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.4	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.4
PANSS NEGATIVA	Correlación de Pearson	1	-,318*	-,250	-,176	-,208	-,196
	Sig. (bilateral)		,029	,090	,238	,161	,186
	N	47	47	47	47	47	47

Tabla 21: Resultados más sobresalientes del índice de correlación del rastreo horizontal.

9.7.2.B) RASTREO PENDULAR HORIZONTAL Y ATENCIÓN:

Respecto al índice de correlación entre las puntuaciones directas del symbol digit test con el rastreo horizontal, se obtiene una correlación positiva en relación a la ganancia derecha e izquierda del rastreo horizontal a 0,1Hz, izquierda a 0,2Hz y derecha a 0,4 Hz. Igualmente como en la correlación de movimientos sacádicos y antisacádicos hacemos notar que estos resultados sólo se obtienen en toda la muestra, no apareciendo ningún tipo de correlación entre el grupo de esquizofrénicos y entre el grupo control por separado.

Ver tabla 22.

		PUNTUACIÓN DIRECTA SYMBOL DIGIT TEST	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.1	RATREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.1	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA IZQUIERDA 0.2	RASTREO HORIZONTAL GANANCIA DERECHA 0.4
PUNTUACIÓN	Correlación de Pearson	1	,291**	,256*	,203*	,216*
DIRECTA SYMBOL DIGIT TEST	Sig. (bilateral)		,004	,013	,050	,036
	N	94	94	94	94	94

Tabla 22: Resultados más sobresalientes del índice de correlación en toda la muestra entre las puntuaciones directas del symbol digit test con el rastreo horizontal.

9.8. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Los resultados del análisis discriminante entre los casos y el grupo control en relación a todas las variables oculares nos indican el alto grado de discriminación entre ambos grupos. Así el 100% de la muestra del grupo control está bien ubicada como grupo control y el 86% de los pacientes esquizofrénicos están bien ubicados como grupo de pacientes.

Esto supone que se han clasificado correctamente un 93% de los sujetos agrupados originalmente.

Ver tabla 23.

TIPO DE VARIABLE		Caso	Control	TOTAL	
Original	Recuento	Caso	37	6	43
		Control	0	47	47
	%	Caso	86,0	14,0	100,0
		Control	,0	100,0	100,0
Clasificados correctamente el 93,3% de los sujetos agrupados originalmente.					

Tabla 23: Resultados del análisis discriminante.

10. DISCUSIÓN

10. DISCUSIÓN

10.1. TAMAÑO MUESTRAL Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Los estudios epidemiológicos precisan en la fase de diseño una determinación del tamaño muestral. La no realización de dicho proceso, puede inducir a que efectuemos el estudio sin el número adecuado de pacientes, y por tanto no podremos estimar los parámetros con exactitud y asimismo no hallaremos las diferencias significativas cuando en realidad sí las hay. Por el contrario tamaños muestrales excesivos conllevan a un incremento innecesario de los recursos presupuestarios y de los tiempos de ejecución, pudiéndose mermar la calidad del estudio. En nuestro caso tras el cálculo del tamaño muestral según estudios previos precisábamos 39 casos y 39 controles (107).

Y como en todos los estudios por diversos motivos se pueden producir pérdidas de pacientes, se recomienda incrementar el tamaño muestral determinado, tal como refiere Salvador Pita. Por tanto nosotros siguiendo sus indicaciones de ajuste de tamaño muestral considerando una posible pérdida del 15% de pacientes, precisábamos al menos 46 sujetos afectados de esquizofrenia (108).

Nos gustaría destacar que el diseño de nuestro estudio es de caso-control cuyo objetivo principal es determinar una estimación válida y precisa sobre la asociación de una hipotética relación entre la presencia de esquizofrenia y la alteración de los movimientos oculares. La muestra ha sido pareada por edad y sexo con el objetivo de aumentar la eficiencia estadística y disminuir el sesgo asociado a factores de confusión, así como facilitar la comparación de casos y controles en presencia de exposiciones que varían con el tiempo (127) (128).

10.2. RESULTADOS PRELIMINARES

10.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

En relación al perfil sociodemográfico de los pacientes del INNN coincidimos con el estudio de Joffré-Velazquez y sus colaboradores (129), realizado en un hospital psiquiátrico mexicano.

Respecto al nivel académico este autor refiere que la mayoría de los sujetos terminaron los estudios secundarios y solo un 6,2% realizaron estudios profesionales (65 % estudios secundarios y 10% de universitarios en nuestra muestra).

También describe que en torno a dos terceras partes de los pacientes están desempleados (65% en nuestro estudio), no encontrándose pensionistas debido a la naturaleza de ambas muestras de nacionalidad mexicana.

Asimismo un 79% de los esquizofrénicos viven con su familia de origen (83% en nuestra muestra) y sólo el 15 % de los pacientes están casados (85% de solteros en nuestra base de datos).

10.2.2. COMORBILIDAD MÉDICA

Coincidimos con múltiples estudios que refieren una frecuente comorbilidad de la esquizofrenia con patologías endocrinas y cardiovasculares debido a que los pacientes mantienen un patrón de vida sedentaria, un hábito tabáquico excesivo y realizan una dieta con alto contenido en grasas. Estos factores unidos a los secundarismos de los antipsicóticos aumenta el riesgo de padecer estas enfermedades. Así el mayor riesgo de muerte natural en esquizofrenia se debe fundamentalmente a enfermedades endocrinas y cardiovasculares. Por ello los pacientes tienen una esperanza de vida un 20% menor respecto a los individuos sanos de su misma edad (130) (131).

10.2.3. CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS

Diversos artículos reflejan que existe un tiempo de demora entre el debut de la esquizofrenia y el inicio del tratamiento. Así coincidimos con Beng-Choon y sus colaboradores quienes refieren un retraso medio de uno a dos años (1,93 años en nuestra muestra) (132). En nuestra muestra la demora es mayor en mujeres que en hombres, así coincidimos con el estudio de Haan y su equipo (133). Hass y su grupo de investigación defienden la importancia de una detección temprana de la enfermedad y de un inicio precoz del tratamiento. Así aquellos pacientes con una dilación de uno o más años en el inicio del tratamiento antipsicótico presentan una mayor sintomatología positiva y negativa durante el primer ingreso hospitalario y una peor respuesta a los psicofármacos (134).

10.2.4. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y BENZODIACEPÍNICO

Las dosis medias en unidades de clorpromazina son similares en nuestra muestra, respecto al estudio mexicano publicado por Apiquian y sus colaboradores (135) . Así ellos obtuvieron unas dosis medias en unidades de clorpromazina de 323 miligramos mientras que en nuestra muestra obtuvimos una dosis media de 365,89 miligramos. Estas dosis de antipsicótico utilizadas en México a pesar de su efectividad se consideran bajas respecto a otras poblaciones (136). Autores defienden el uso de dosis más bajas en pacientes mexicanos para evitar efectos extrapiramidales, justificando que estas variaciones interétnicas son debidas a diversos polimorfismos (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9) que influyen en la metabolización de los antipsicóticos (137).

Respecto a las diferencias significativas que encontramos en relación a las dosis de antipsicóticos en unidades de clorpromazina en hombres respecto a mujeres (465,43 vs 190,22), puede ser explicado desde un punto de visto farmacocinético. Así la experta en psicofarmacología Paola D’Incau afirma que los hombres precisan dosis entre 1.5 a 2 veces superiores, y que las mujeres padecen mayores efectos secundarios (138).

En relación a las dosis medias de benzodiacepinas son semejantes a las utilizadas a otras poblaciones (139), y a pesar de que en nuestra muestra se utilizan dosis superiores en varones, no se hallan diferencias significativas, hecho que puede ser explicado por una tolerancia farmacológica similar en ambos sexos (138).

10.2.5. ESCALA PARA EL SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO DE LA ESQUIZOFRENIA (PANSS)

En la escala PANSS obtenemos unos resultados similares respecto al artículo de Herrera en una población de pacientes mexicanos tratados durante dos semanas con amisulpride. Así ellos obtienen unas puntuaciones medias en la subescala positiva de 18,2, 19,3 en la subescala negativa y 78,4 en la PANSS global (20,23; 21,72; 81,87 respectivamente en nuestra muestra). Asimismo al igual que en nuestro estudio predominan puntuaciones más altas en la subescala negativa que en la positiva (140).

En nuestra investigación predomina el Síndrome Negativo respecto al Síndrome Positivo. Liddle en su estudio mediante tomografía con emisión de positrones demostró que cada síndrome esquizofrénico está asociado con patrones específicos de flujo sanguíneo cerebral. Así en aquellos pacientes con un Síndrome Negativo muestran una perfusión prefrontal disminuida mientras que en el Síndrome Positivo presentan una perfusión incrementada en el córtex temporal (141).

Finalmente tal como describen Usall y sus colaboradores, no hemos encontrado diferencias significativas en la PANSS respecto al género en las diferentes subescalas ni en la puntuación media global (142).

10.2.6. VARIABLE ATENCIONAL DETERMINADA MEDIANTE EL SYMBOL DIGIT TEST

El symbol digit test es una prueba validada y recomendada para objetivar la capacidad atencional en la esquizofrenia (143) (144).

En nuestra muestra objetivamos diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones directas del symbol digit test, al igual que han demostrado otros autores en la esquizofrenia como Galaverna y sus colaboradores (145) o Lesson y su equipo de investigación (146).

Asimismo destaca el metaanálisis de Dickinson, en el cual afirma que de una amplia gama de pruebas neuropsicológicas, el digit symbol test, es el marcador más sensible para objetivar el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos y en sus familiares no psicóticos. También indica que la disminución del rendimiento en este test constituye una característica estable en la esquizofrenia, ya presente desde el inicio de la patología y que no se ve afectada por los antipsicóticos durante el primer año de la enfermedad (147).

En relación al tipo de atención categorizada en función de la tabla de administración escrita de Centofani, se obtienen marcadas diferencias entre casos y controles. Así un 83% de los pacientes presentan una hipoprosexia frente al 21% de los controles. Estos resultados son coincidentes con un estudio previo donde un 86,7% de los esquizofrénicos presentaban una hipoprosexia frente al 13,3% del grupo control (148).

10.3. RESULTADOS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

10.3.1. MOVIMIENTOS SACÁDICOS HORIZONTALES Y VERTICALES

Desde que en 1908 Diefendorf y Dodge realizaron el primer estudio sobre movimientos oculares en esquizofrenia múltiples estudios confirman una alteración sacádica en esta enfermedad (86).

En nuestra muestra no encontramos diferencias por género en los diferentes parámetros de los movimientos sacádicos horizontales y verticales tal como afirma Wilson en su estudio (63).

En relación al parámetro latencia, obtenemos marcadas diferencias estadísticamente significativas en la sacada horizontal fija, en la sacada horizontal aleatoria y en la sacada vertical aleatoria. Por tanto los sujetos afectos de esquizofrenia presentan un tiempo de reacción más prolongado. Así nuestros resultados coinciden con diversos estudios publicados, como el de Müller quien ha objetivado un incremento de la latencia sacádica, asociando esta alteración a una disfunción en el córtex prefrontal y sus conexiones con los ganglios basales (149). En esta línea se encuentran los estudios de Karoumi (150), Fukushima (151), Mackert (152) y Schmid-Burgk (153).

Varios autores afirman que los sujetos afectos de esquizofrenia presentan movimientos sacádicos menos precisos. Así McDowell y Clementz encontraron una reducción de la amplitud sacádica independiente del tiempo de reacción (154). También Krebs y sus colaboradores indican que esta alteración podría reflejar una disfunción en la planificación motora (155). Hutton y su equipo de investigación publicaron que las hipometrías son independientes de la medicación (156). Estos

resultados sugieren que las sacadas hipométricas podrían constituir un endofenotipo de la enfermedad.

En relación al parámetro velocidad, Cegalis y sus colaboradores en su estudio de casos y controles encontraron que la velocidad media y pico de las sacadas eran significativamente más lentas en los pacientes esquizofrénicos (157).

Nuestro estudio sigue esta tendencia tanto en los movimientos horizontales como en los verticales, debido a que encontramos en los parámetros velocidad y precisión unos promedios superiores en los controles frente a los casos, si bien estas diferencias en nuestra muestra no son estadísticamente significativas.

10.3.2. MOVIMIENTOS ANTISACÁDICOS HORIZONTALES Y VERTICALES

Tal como objetivó Ettinger en su estudio, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en los parámetros latencia, velocidad y precisión de las antisacadas horizontales y verticales (158).

Apreciamos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros latencia de antisacadas fijas horizontales, antisacadas aleatorias horizontales y antisacadas aleatorias verticales. Así coincidimos con el reciente estudio de Kang y sus colaboradores, donde se objetiva un incremento de la latencia antisacádica en sujetos con esquizofrenia. Este estudio afirma que el déficit en los movimientos antisacádicos en esta patología es secundario a una disfunción en el córtex prefrontal, y que se está utilizando como un endofenotipo para el estudio genético de la esquizofrenia (159).

Este autor también defiende que las diferencias en todos los parámetros del movimiento son más marcadas en las antisacadas que en las sacadas. Así este factor

podría explicar que en nuestro estudio los casos obtienen respecto a las sacadas, promedios inferiores en las antisacadas aleatorias horizontales de precisión y velocidad, siendo estas diferencias casi estadísticamente significativas en la prueba t de student ($p=.051$ y $p=.052$).

También Pinzón Amado ha descrito que los pacientes, en la mayoría de las ocasiones, no pueden evitar mirar hacia el lado donde aparece el estímulo, para luego hacer el movimiento de la antisacada, lo que incrementa aún más el tiempo de reacción del movimiento antisacádico (160).

Así en sujetos con esquizofrenia existe un mayor número de errores en la prueba antisacádica e incluso hay pacientes incapaces de ejecutar la prueba. Por ello en nuestro estudio hay 2 pacientes que no han podido realizar las antisacadas horizontales fijas, 3 pacientes que no han ejecutado las antisacadas horizontales aleatorias y 4 pacientes que no han sido capaces de realizar los movimientos antisacádicos verticales. Hecho que podría explicarse debido a una disfunción en el córtex prefrontal y/o en los ganglios basales (161).

10.3.3. MOVIMIENTOS LENTOS DE PERSECUCIÓN HORIZONTALES O RASTREO PENDULAR HORIZONTAL

Se considera como ganancia ocular del rastreo pendular a la relación entre la velocidad del ojo y la velocidad del blanco visual en la barra de luz. Cuanto más próxima es la ganancia a 1, mayor es la correspondencia entre la velocidad de ojo y la velocidad del objetivo, estando el blanco visual estable en la fovea. Ganancias inferiores a uno, indican que los ojos se mueven más lentos que el objetivo visual. Por el contrario cuando la ganancia es superior a 1 los ojos se mueven más rápidos que el

objetivo, apareciendo sacadas compensatorias para hacer retroceder los ojos sobre la diana (162).

En nuestra muestra encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo en la ganancia del rastreo horizontal izquierdo a las tres velocidades distintas (lenta 0,1 Hz, intermedia 0,2 Hz y alta 0,4 Hz). Así las mujeres tienen ganancias superiores respecto a los varones en este rastreo. Respecto a este dato existe controversia en la literatura revisada así autores refieren que no existen diferencias, otros como Hain refieren que los varones muestran rastreos más precisos, mientras que Strand-Brodd y sus colaboradores han objetivado ganancias superiores en el sexo femenino en la infancia (158) (163).

En relación a los casos y controles los sujetos afectos de esquizofrenia presentan ganancias inferiores estadísticamente significativas en los movimientos lentos de persecución derechos e izquierdos a las tres velocidades. Así coincidimos con diversos autores que han descrito un déficit en la ganancia del rastreo pendular en esta enfermedad.

Así Kathmann y sus colaboradores (164) han descrito ganancias significativamente inferiores en sujetos con esquizofrenia. También en su artículo hacen referencia a autores que defienden que las frecuentes alteraciones de los movimientos lentos de persecución en los pacientes y en sus parientes podrían servir como un marcador genético de la esquizofrenia (165) (166).

Friedman realizó un estudio de casos y controles sobre movimientos lentos de persecución comparando sujetos con esquizofrenia y pacientes con trastornos afectivos. Objetivó que los pacientes esquizofrénicos presentaban una ganancia

disminuida y una intrusión de sacadas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles. En cambio los pacientes con trastornos afectivos se comportaban de una forma similar a los controles con ganancias muy superiores a los esquizofrénicos (96).

Por otra parte Kumra y sus colaboradores realizaron un estudio sobre la esquizofrenia de inicio infantil, donde objetivaron que los niños al igual que los esquizofrénicos adultos presentaban una ganancia disminuida con intrusión de sacadas (167).

Desde un punto de vista neuroanatómico, Tregellas a través de su estudio mediante resonancia magnética funcional afirma que las alteraciones en estos movimientos son debidas principalmente a un hipometabolismo en el polo frontal y temporal (168).

10.3.4. SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO EN RELACIÓN A MOVIMIENTOS OCULARES

Kallimani y sus colaboradores han objetivado que las alteraciones sacádicas y de los movimientos lentos de persecución no se ven afectados sustancialmente por el estado clínico de la esquizofrenia, así no encontraron diferencias entre la fase aguda y la fase de remisión. Por ello han propuesto estos movimientos como endofenotipos de la esquizofrenia (169).

Al igual que este autor nosotros no hemos encontrado diferencias entre el Síndrome positivo y el Síndrome negativo entre las puntuaciones medias de los movimientos antisacádicos y del rastreo pendular.

Sin embargo hemos obtenido una puntuación media superior estadísticamente significativa en la precisión de la sacada horizontal aleatoria en el Síndrome positivo

respecto al negativo. Este resultado puede ser entendido porque la precisión de las sacadas oculares está asociada al cerebelo y pacientes con lesiones cerebelosas padecen hipometría o sacadas menos precisas (170). Asimismo Bergé y sus colaboradores han demostrado una correlación positiva entre la sintomatología negativa y la reducción de la sustancia gris cerebelosa (171). Por tanto podríamos explicar este resultado porque al predominar la sintomatología positiva, existen puntuaciones negativas más bajas y en consecuencia menor afectación cerebelosa lo que conlleva a una mayor precisión sacádica.

10.3.5. ÍNDICE DE CORRELACIÓN

10.3.5.A) MOVIMIENTOS SACÁDICOS Y ANTISACÁDICOS:

En nuestro estudio no hemos encontrado correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad con los movimientos sacádicos y antisacádicos. Este hallazgo sigue la línea de aquellos autores que defienden que las alteraciones ya están presentes al inicio de la enfermedad, incluso en sujetos que debutan en la infancia y en niños no psicóticos, con familiares esquizofrénicos de primer grado y alto riesgo de padecer la enfermedad. Así se postula que estas alteraciones constituyen un rasgo marcador de la enfermedad (172) (173).

Desde un punto de vista psicofarmacológico en lo que concierne a la medicación antipsicótica se han postulado diversas hipótesis. Hommer y sus colaboradores en 1991 refieren que los antipsicóticos clásicos empeoran la función sacádica (174). En 1994 Sweeney postuló que la medicación antipsicótica, al mejorar la atención, contribuye a un mejor funcionamiento sacádico (175). Sin embargo en 1995 Crawford tras realizar un estudio con pacientes esquizofrénicos, argumentó que aquellos pacientes que estaban tratados con antipsicóticos realizaban sacadas menos

precisas (176). En 2002 Broerse y sus colaboradores estudiaron los efectos de la olanzapina y la risperidona en sujetos afectos de un primer brote psicótico, describieron que ambas empeoraban la función sacádica respecto al grupo control, sin embargo no encontraron diferencias significativas entre ambas (177). En 2009 Kallimani y sus colaboradores realizaron un estudio, en el que compararon los movimientos sacádicos en un grupo de sujetos con un brote psicótico en fase aguda sin medicación antipsicótica respecto al mismo grupo en fase de remisión con medicación antipsicótica. Observaron que las alteraciones en las sacadas oculares eran independientes de estos psicofármacos y de la sintomatología productiva (169).

En nuestro estudio coincidimos con el estudio de Kallimani, debido a que no encontramos correlaciones entre la medicación antipsicótica, la sintomatología positiva y los movimientos sacádicos y antisacádicos.

Respecto al efecto de las benzodiacepinas en los movimientos oculares sacádicos y antisacádicos también se han descrito diversos resultados. Así autores defienden que estos psicofármacos producen principalmente una disminución de la velocidad, aunque también incrementan el tiempo de duración de las sacadas y aumentan los errores en la prueba de antisacadas (178) (179) (180). Por otra parte van der Meyden afirma que el clobazam no produce alteraciones sobre estos movimientos (181), mientras que Salonen defiende que una vez que el organismo presenta una tolerancia tras varias dosis de benzodiacepinas, éstas ya no repercuten sobre las sacadas (182).

Nuestra muestra sigue la línea del estudio de Salonen, al no objetivar una correlación de las benzodiacepinas con los parámetros de estos movimientos oculares, en probable relación con un fenómeno de tolerancia.

Al igual que Nkam en su estudio de casos y controles encontramos una correlación positiva de la PANSS negativa con la latencia sacádica horizontal fija y aleatoria, así como con la latencia de la antisacada horizontal fija (183). Hallazgo que puede ser asociado a una disfunción del córtex prefrontal, tal como afirman Karoumi y sus colaboradores (150). También encontramos una correlación negativa entre la sacada horizontal aleatoria de precisión con la subescala negativa de la PANSS, que puede ser secundaria a una disminución de la sustancia gris cerebelosa (170). Así Wassink (41) ha objetivado una correlación negativa entre el volumen del cerebelo con la severidad del síndrome negativo, y Sato afirma que la dismetría sacádica es inducida por una disfunción del cerebelo (170). La correlación negativa hallada entre la velocidad de la antisacada horizontal fija con la sintomatología negativa indica una posible disfunción a nivel del tallo cerebral. Así Fuchs (184) afirma que desde el tallo cerebral se controla la velocidad del sistema sacádico e Igata (185) correlaciona la sintomatología negativa con una alteración en esta estructura cerebral.

La correlación negativa que encontramos entre las latencias sacádicas y antisacádicas con la puntuación directa del symbol digit test en toda la muestra, coincide con Reuter y sus colaboradores quienes confirman una asociación entre el incremento de las latencias del sistema sacádico con el déficit atencional en la esquizofrenia (186). Asimismo Broerse afirma que esta correlación es debida a la presencia de un déficit en el polo frontal, región en la que se ubican ambas funciones neurocognitivas (106).

10.3.5.B) MOVIMIENTOS LENTOS DE PERSECUCIÓN HORIZONTALES:

Coincidimos con Benson y sus colaboradores que no encuentran correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad con las alteraciones del rastreo pendular lo que sugiere que el déficit ya está presente en el debut de la patología. También como estos autores objetivamos que la disfunción es independiente del tratamiento prescrito, al igual que sucedía con los movimientos sacádicos (187). Asimismo Haraldsson no encontró correlación entre el tiempo de evolución, la PANSS positiva y el tratamiento prescrito con la ganancia de los movimientos lentos de persecución, tal como sucede en nuestro estudio (188).

Slaghuis y sus colaboradores no hallaron correlación entre la ganancia del rastreo con los síntomas positivos, por el contrario sí objetivaron una reducción significativa de la ganancia en el grupo de pacientes con la sintomatología negativa. Así nuestro estudio coincide con esta investigación al objetivarse una correlación negativa entre la PANSS negativa, con la ganancia del rastreo horizontal a 0.1 Hz (189).

Roos y sus colaboradores correlacionan las alteraciones de los movimientos lentos de persecución con los déficits en la atención. También afirman que esta correlación es específica de la esquizofrenia y no de otros trastornos psiquiátricos que cursan con inatención. Así no hallaron esta correlación de forma significativa en los sujetos con déficit de atención e hiperactividad que formaron parte de su estudio (190). En nuestra investigación coincidimos con Ross, al encontrar en toda la muestra una correlación positiva entre las puntuaciones directas del symbol digit test con las ganancias del rastreo horizontal.

10.3.6. ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Suzuki y sus colaboradores en 2009 (191) utilizaron las alteraciones de los movimientos oculares como un discriminante en la esquizofrenia. Tras la realización del análisis discriminante el 73,30 % de los esquizofrénicos estaban bien ubicados como pacientes, y el 79,2% de los controles habían sido bien discriminados como sanos. En función de sus resultados propusieron que las alteraciones oculares pueden ser útiles para el diagnóstico clínico de esta incapacitante enfermedad. En nuestro estudio tras la realización del análisis discriminante en relación a todas las variables oculares pudimos objetivar el alto grado de discriminación entre ambos grupos. Así estaban bien ubicados el 100% de los controles y el 86% de los esquizofrénicos, lo que supone que se han clasificado correctamente un 93% de los sujetos agrupados originalmente.

Por lo que al igual que estos autores apoyamos su uso como ayuda diagnóstica en la esquizofrenia.

10.3.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Presenta las limitaciones propias de los estudios de casos y controles, así los casos se obtuvieron a partir de una muestra disponible en el INNN. También puede existir un sesgo de información fundamentalmente en las variables evolutivas años de escolaridad, días de evolución y tiempo de tratamiento que se determinaron después de la aparición de la enfermedad, fueron obtenidos mediante cuestionarios o historiales médicos y puede ser que los sujetos tuviesen dificultades para recordar la información con exactitud (192).

Asimismo tal como describimos las alteraciones sacádicas, antisacádicas y de los movimientos lentos de persecución pueden aparacer en patologías orgánicas tal

como describimos en el apartado 3. Igualmente existen otras patologías psiquiátricas donde se han descrito alteraciones oculares. Así en los trastornos afectivos aparecen alteraciones en la ganancia del rastreo pendular, aunque la intrusión de sacadas es más específica en la esquizofrenia (96). También se han objetivado alteraciones sacádicas y antisacádicas en el trastorno obsesivo compulsivo (193), en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (194) y en el Síndrome de Asperger (195), al existir una disfunción frontal en estas patologías. Por ello consideramos fundamental la labor del clínico para establecer un correcto diagnóstico diferencial.



11. CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

La elaboración del presente estudio nos permite emitir las siguientes conclusiones respecto a los pacientes esquizofrénicos del INNN:

- A) Presentan un incremento de la latencia sacádica y antisacádica.
- B) Padecen una disminución de la ganancia de los movimientos lentos de persecución horizontales.
- C) Estos hallazgos correlacionan con la sintomatología negativa y con un marcado déficit atencional.
- D) Anatómicamente implica fundamentalmente una alteración del campo ocular frontal, el campo ocular suplementario, la corteza pre frontal dorso lateral y los ganglios basales.
- E) La Electonistagmografía constituye una importante ayuda diagnóstica en la esquizofrenia, así tras el análisis discriminante realizado se han clasificado correctamente un 93% de los sujetos agrupados originalmente.
- F) Finalmente las alteraciones oculomotoras se consideran un marcador biológico de la esquizofrenia aplicable en la detección temprana y eficaz de la enfermedad.

12. ANEXOS

12. ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Movimientos sacádicos y esquizofrenia: Estudio de casos y controles mediante electronistagmografía.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

Contacto

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. Pablo León Ortiz al teléfono 5606-3822 Extensión 1034.

Si tiene dudas acerca de sus derechos como paciente o considera que sus derechos han sido afectados durante el estudio, puede contactar al Comité Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del Paciente

Teléfono de contacto

Firma del Testigo (1)

Fecha

Nombre del Testigo (1)

Firma del Testigo (2)

Fecha

Nombre del Testigo (2)

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Investigador

HOJA DE INFORMACIÓN

Movimientos sacádicos y esquizofrenia: Estudio de casos y controles mediante electronistagmografía.

Investigadores:

Dr. Alfonso Mozos Ansorena¹, Dra. Heloisa Toledo², Dr. Pablo León Ortiz³, Dr. Camilo de la Fuente Sandoval⁴, Dr. Jesús Ramírez Bermúdez³

Direcciones:

¹ Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Hospital Provincial de Conxo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. España. ² Departamento Otoneurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ³ Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ⁴ Laboratorio de Psiquiatría Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Este estudio ha sido diseñado para investigar la posible alteración en los movimientos sacádicos oculares que existe en pacientes con Esquizofrenia. En los últimos años una creciente cantidad de estudios han implicado la participación neurobiológica de diversas áreas cerebrales, en esta patología, entre las cuales se encuentran el sistema límbico, el polo frontal, el cerebelo y los ganglios basales. Sin embargo no existe hasta la fecha ninguna prueba paraclínica que confirme el diagnóstico de las enfermedades mentales en general y de la esquizofrenia en particular.

Los resultados de múltiples estudios publicados en la literatura mundial señalan que puede existir una relación entre la presencia de esquizofrenia y las alteraciones en la

realización de movimientos oculares, en especial en los movimientos sacádicos, siendo teóricamente la base neurobiológica de ambos trastornos la hipofrontalidad.

Diversas técnicas se emplean para el estudio de las sacadas oculares en la esquizofrenia entre las cuales se encuentran la electronistagmografía y la resonancia magnética funcional cerebral, que apuntan que dichas alteraciones constituyen marcadores biológicos de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es comparar los movimientos sacádicos de una población sana, con pacientes afectados de un primer brote psicótico que no hayan recibido medicación antipsicótica así como pacientes afectados de esquizofrenia. Para ello se pretende realizar un electronistagmograma, un test atencional (Digit Symbol test) y una prueba de agudeza visual.

Procedimiento y duración

Para la cuantificación de los movimientos sacádicos oculares se realizará una prueba electronistagmográfica que durará en torno a los 10 minutos. El test atencional tiene una duración aproximadamente de 2 minutos. Asimismo la prueba de agudeza visual se llevará a cabo en torno a 5 minutos. El estudio será llevado a cabo por investigadores expertos en estas técnicas, quienes podrán contestar cualquier pregunta adicional.

Riesgos y molestias

Todas las pruebas que se van a realizar: agudeza visual, el test atencional y electronistagmografía no son invasivos por lo que no presentan efectos adversos y son inocuos para su salud.

Beneficios

El beneficio directo consiste en la obtención de un electronistagmografía que valora sus movimientos oculares, pudiendo ser detectada alguna alteración funcional sacádica.

También tendrá el beneficio indirecto al contribuir al entendimiento del funcionamiento de la motilidad ocular.

Costos

Ninguno de los procedimientos realizados en el protocolo tendrá costo monetario para los participantes.

Confidencialidad

Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación. En caso de que usted prefiera no participar en este estudio, esto no tendrá ninguna repercusión para usted.

A quién Contactar

Si tiene preguntas con respecto a este estudio, puede contactar al Dr. Pablo León Ortiz al teléfono 5606-3822 Extensión 1034 o al Dr. Antonio Torres Ruiz, Presidente del Comité de Bioética. Tel. 5606-3822 Extensión 5027.

ANEXO 2. TABLA DE EQUIVALENCIA DE ANTIPSICÓTICOS

TABLA DE BIOEQUIVALENCIAS DE ANTIPSICÓTICOS EN MG							
ANTIPSICÓTICOS ORALES TÍPICOS							
CLOPRIMAZINA	80	100	175	350	550	800	-
FLUFENAZINA	1	-	5	7.5	12.5	15	-
HALOPERIDOL	1.5	-	3.5	7.5	11.5	17	-
PERFENAZINA	6	-	12	24	40	54	-
TIORODAZINA	75	-	150	300	475	650	-
TIOTIXENO	4	-	8	17	25	35	-
TRIFLUOPERAZINA	4	-	10	15	25	35	-
LEVOMEPRIMAZINA	-	50	-	-	-	-	-
SULPIRIDE	-	400	-	-	-	-	-
CLOTIAPINA	-	120	-	-	-	-	-
PIMOZIDE	-	2	-	-	-	-	-
TIOPROPERAZINA	-	3	-	-	-	-	-
TIAPRIDE	-	200	-	-	-	-	-
ZUCLOPENTIXOL	-	25	-	-	-	-	-
ANTIPSICÓTICOS ORALES ATÍPICOS							
RISPERIDONA	1	-	2	4	6	10	14
ARIPIRAZOL	5	-	10	15	25	30	40
CLOZAPINA	75	-	175	350	500	700	900
OLANZAPINA	5	-	7.5	15	20	30	40
QUETIAPINA	100	-	225	450	600	825	950
ZIPRASIDONA	40	-	60	120	160	200	240
AMISULPRIDE	-	100	-	-	-	-	-
ANTIPSICÓTICOS DE ACCIÓN PROLONGADA TÍPICOS							
HALOPERIDOL DECANOATO	25	-	50	100	150	225	-
FLUFENAZINA 1 AMPOLLA SEMANAL = 312.5 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
FLUFENAZINA 1 AMPOLLA/ 2 SEMANAS = 250MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
FLUFENAZINA 1 AMPOLLA/ 3 SEMANAS = 187.5 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
FLUFENAZINA 1 AMPOLLA/ MES = 125 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
PIOTIACINA 1 AMPOLLA SEMANAL = 625 MG CLOPRIMAZINA /DÍA							
PIOTIACINA 1 AMPOLLA/ 2 SEMANAS = 500 MG CLOPRIMAZINA /DÍA							
PIOTIACINA 1 AMPOLLA/ 3 SEMANAS = 375 MG CLOPRIMAZINA /DÍA							
PIOTIACINA 1 AMPOLLA/ MES = 250 MG CLOPRIMAZINA /DÍA							
ZUCLOPENTIXOL 1 AMPOLLA SEMANAL = 312.5 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
ZUCLOPENTIXOL 1 AMPOLLA/ 2 SEMANAS = 250 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
ZUCLOPENTIXOL 1 AMPOLLA / 3 SEMANAS= 187.5 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
ZUCLOPENTIXOL 1 AMPOLLA/ MES = 125 MG CLOPRIMAZINA / DÍA							
ANTIPSICÓTICOS DE ACCIÓN PROLONGADA ATÍPICOS							
Risperdal de acción prolongada 75 mg /14 días = 550 mg clorpromazina /día							
Risperdal de acción prolongada 50 mg /14 días = 350 mg clorpromazina /día							
Risperdal de acción prolongada 37.5 mg /14 días = 240 mg clorpromazina /día							
Risperdal de acción prolongada 25 mg /14 días = 175 mg clorpromazina /día							

ANEXO 3. TABLA DE EQUIVALENCIA DE BENZODIACEPINAS

TABLA DE EQUIVALENCIA DE BENZODIACEPINAS	
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS EQUIVALENTE EN MILIGRAMOS
DIAZEPAN	10
ALPRAZOLAM	0.5
BROMAZEPAN	5-6
CLORODIACEPÓXIDO	25
CLOBAZAN	20
CLONAZEPÁN	0.5
CLORAZEPATO	15
FLUNITRAZEPÁN	1
FLURAZEPÁN	15-30
HALAZEPÁN	20
KETAZOLÁN	15-30
LOPRAZOLÁN	1-2
LORAZEPÁN	1
LORMETAZEPÁN	1-2
MEDAZEPÁN	10
NITRAZEPÁN	10
OXAZEPÁN	20
QUAZEPÁN	20
TEMAZEPÁN	20
TRIAZOLAM	0.5

ANEXO 4. ESCALA PARA EL SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO DE LA ESQUIZOFRENIA (PANSS)

1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escala positiva (PANSS-P)</i>	<i>Puntuación directa:</i>				<i>Percentil:</i>		
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escala negativa (PANSS-N)</i>	<i>Puntuación directa:</i>				<i>Percentil:</i>		
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escala compuesta (PANSS-C)</i>	<i>Puntuación directa:</i>				<i>Percentil:</i>		
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos/posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de <i>insight</i>	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
<i>Psicopatología general (PANSS-PG)</i>	<i>Puntuación directa:</i>				<i>Percentil:</i>		
	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO 5. SYMBOL DIGIT TEST

KEY		÷	>	(	+	⌈	⊥	÷	⊥	)				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9				
(	⊥	÷	(	⊥	>	÷	⌈	(	>	÷	(	>	(	÷
⌈	>	(	÷	⊥	>	⊥	⌈	(	÷	>	÷	⌈	⊥	)
⌈	⊥	+	)	(	⊥	+	⌈	)	⊥	÷	÷	⊥	⌈	+
÷	⌈	⊥	(	>	⌈	(	⊥	>	+	÷	)	⊥	>	⌈
÷	⊥	)	⊥	>	+	⌈	⊥	÷	⊥	+	÷	÷	)	(
>	÷	+	÷	⊥	>	⌈	÷	(	+	÷	⊥	>	)	⌈
÷	)	+	÷	⊥	+	)	⊥	(	÷	÷	(	⌈	⊥	>
⊥	÷	(	>	⌈	÷	(	>	÷	+	⊥	⊥	⌈	)	÷

ANEXO 6. TABLA DE VALIDACIÓN ATENCIONAL DE CENTOFANI

SYMBOL DIGIT TEST				
EDAD	MEDIA DE ESCOLARIDAD	N	MEDIA DE ADMINISTRACIÓN ESCRITA	MEDIA DE ADMINISTRACIÓN ORAL
18-24	12,7	69	55,2 +/- 7,5	62,7 +/- 9,1
25-34	13,5	72	53,6 +/- 6,6	61,2 +/- 7,8
35-44	12,1	76	51,1 +/- 8,1	59,7 +/- 9,7
45-54	11,7	75	46,8 +/- 8,4	54,5 +/- 9,1
55-64	11,3	67	41,5 +/- 8,6	48,4 +/- 9,1
65-74	10,7	61	37,4 +/- 11,4	55,2 +/- 12,8



13.

REFERENCIAS

13. REFERENCIAS

1. Mikkelsen JD, Thomsen MS, Hansen HH, Lichota J. Use of biomarkers in the discovery of novel anti-schizophrenia drugs. *Drug Discov Today*. 2010;15(3-4):137-41.
2. Ross DE, Thaker GK, Holcomb HH, Cascella NG, Medoff DR, Tamminga CA. Abnormal smooth pursuit eye movements in schizophrenic patients are associated with cerebral glucose metabolism in oculomotor regions. *Psychiatry Res*. 1995;58(1):53-67.
3. Farber RH, Clementz BA, Swerdlow NR. Characteristics of open- and closed-loop smooth pursuit responses among obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and nonpsychiatric individuals. *Psychophysiology*. 1997;34(2):157-62.
4. Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, Kennedy SH. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(3):178-86.
5. Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian J Psychiatry*. 2012;54(1):95-6.
6. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002;47(9):833-43.
7. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):399-409.
8. Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):e14.
9. McGlashan TH. The DSM-IV version of schizophrenia may be harmful to patients' health. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(4):289-93.
10. McGlashan TH, Fenton WS. Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV. *Schizophr Bull*. 1991;17(4):609-32.
11. Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull*. 1991;17(1):27-49.
12. Baldwin P, Browne D, Scully PJ, Quinn JF, Morgan MG, Kinsella A, et al. Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):624-38.
13. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):194-201.
14. Mura G, Petretto DR, Bhat KM, Carta MG. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012;8:52-66.

15. Faraone SV, Chen WJ, Goldstein JM, Tsuang MT. Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994;164(5):625-9.
16. García-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyagüez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):8.
17. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):23-58.
18. Isohanni M, Miettunen J, Mäki P, Murray GK, Ridler K, Lauronen E, et al. Risk factors for schizophrenia. Follow-up data from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World Psychiatry*. 2006;5(3):168-71.
19. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):40-68; image 5.
20. Ma TM, Abazyan S, Abazyan B, Nomura J, Yang C, Seshadri S, et al. Pathogenic disruption of DISC1-serine racemase binding elicits schizophrenia-like behavior via D-serine depletion. *Mol Psychiatry*. 2012.
21. Carrera N, Arrojo M, Paz E, Ramos-Ríos R, Agra S, Páramo M, et al. Testing the antagonistic pleiotropy model of schizophrenia susceptibility by analysis of DAOA, PPP1R1B, and APOL1 genes. *Psychiatry Res*. 2010;179(2):126-9.
22. Pritchard DJ. Genetic analysis of schizophrenia as an example of a putative multifactorial trait. *Ann Hum Genet*. 1996;60(Pt 2):105-23.
23. Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, Luna A, Kolachana B, Vakkalanka R, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):991-1001.
24. Goto Y, Grace AA. The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: a basic science perspective. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:41-68.
25. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):466-76.
26. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):4-15.
27. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*. 1987;1(2):133-52.
28. Goodman C, Finkel B, Naser M, Andreyev P, Segev Y, Kurs R, et al. Neurocognitive deterioration in elderly chronic schizophrenia patients with and without PTSD. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(5):415-20.

29. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1358-66.
30. Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*. 2003;19(2 Pt 1):365-75.
31. Dickinson D. Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):354-6.
32. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(2):123-30.
33. Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1049-55.
34. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, et al. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(8):761-8.
35. Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry*. 2000;48(2):110-9.
36. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990;147(11):1457-62.
37. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*. 1992;327(9):604-12.
38. Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S. Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49(10):824-31.
39. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):16-25.
40. Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, et al. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):133-40.
41. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):41-8.
42. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1-2):1-52.
43. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50(4):425-62.

44. Buchsbaum MS, Haier RJ. Functional and anatomical brain imaging: impact on schizophrenia research. *Schizophr Bull.* 1987;13(1):115-32.
45. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry.* 1998;44(8):787-90.
46. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;59(10):929-39.
47. Lennox BR, Park SB, Jones PB, Morris PG, Park G. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet.* 1999;353(9153):644.
48. de la Fuente-Sandoval C, León-Ortiz P, Favila R, Stephano S, Mamo D, Ramírez-Bermúdez J, et al. Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(9):1781-91.
49. John JP, Rangaswamy M, Thennarasu K, Khanna S, Nagaraj RB, Mukundan CR, et al. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21(2):160-72.
50. John JP. Fronto-temporal dysfunction in schizophrenia: A selective review. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(3):180-90.
51. Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):692-700.
52. Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Ménard JF, Roussignol AC, et al. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):466-74.
53. Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology.* 2003;40(5):684-701.
54. Preuss UW, Zetzsche T, Pogarell O, Mulert C, Frodl T, Müller D, et al. Anterior cingulum volumetry, auditory P300 in schizophrenia with negative symptoms. *Psychiatry Res.* 2010;183(2):133-9.
55. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;76(1):1-23.
56. Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;69(2-3):203-17.
57. Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res.* 2003;59(2-3):253-60.

58. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):127-55.
59. Madaan V, Bestha DP, Kolli VB. Biological markers in schizophrenia: An update. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(9):661-9.
60. van Alphen B, Winkelman BH, Frens MA. Three-dimensional optokinetic eye movements in the C57BL/6J mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):623-30.
61. Jansen L, Onat S, König P. Influence of disparity on fixation and saccades in free viewing of natural scenes. *J Vis*. 2009;9(1):29.1-19.
62. Vergilino D, Beauvillain C. The planning of refixation saccades in reading. *Vision Res*. 2000;40(25):3527-38.
63. Wilson SJ, Glue P, Ball D, Nutt DJ. Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(1):69-74.
64. Reddi BA, Asrress KN, Carpenter RH. Accuracy, information, and response time in a saccadic decision task. *J Neurophysiol*. 2003;90(5):3538-46.
65. Eggert T. Eye movement recordings: methods. *Dev Ophthalmol*. 2007;40:15-34.
66. Schütz AC, Braun DI, Gegenfurtner KR. Eye movements and perception: a selective review. *J Vis*. 2011;11(5).
67. Hittinger M, Horn AK. The anatomical identification of saccadic omnipause neurons in the rat brainstem. *Neuroscience*. 2012;210:191-9.
68. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn*. 2008;68(3):255-70.
69. Dean P. Modelling the role of the cerebellar fastigial nuclei in producing accurate saccades: the importance of burst timing. *Neuroscience*. 1995;68(4):1059-77.
70. Thurtell MJ, Tomsak RL, Leigh RJ. Disorders of saccades. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(5):407-16.
71. Kennard C, Crawford TJ, Henderson L. A pathophysiological approach to saccadic eye movements in neurological and psychiatric disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):881-5.
72. Waespe W, Wichmann W. Oculomotor disturbances during visual-vestibular interaction in Wallenberg's lateral medullary syndrome. *Brain*. 1990;113 (Pt 3):821-46.
73. Meienberg O. Clinical examination of saccadic eye movements in hemianopia. *Neurology*. 1983;33(10):1311-5.
74. Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2005;43(5):784-96.

75. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, Millist L, Fahey M, White O. Saccadic trajectory in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):455-64.
76. Brenner E, Smeets JB, van den Berg AV. Smooth eye movements and spatial localisation. *Vision Res.* 2001;41(17):2253-9.
77. Lencer R, Trillenber P. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain Cogn.* 2008;68(3):219-28.
78. Keller EL, Heinen SJ. Generation of smooth-pursuit eye movements: neuronal mechanisms and pathways. *Neurosci Res.* 1991;11(2):79-107.
79. Li JX, Medina JF, Frank LM, Lisberger SG. Acquisition of neural learning in cerebellum and cerebral cortex for smooth pursuit eye movements. *J Neurosci.* 2011;31(36):12716-26.
80. Roche DJ, King AC. Alcohol impairment of saccadic and smooth pursuit eye movements: impact of risk factors for alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;212(1):33-44.
81. Baloh RW, Kumley WE, Sills AW, Honrubia V, Konrad HR. Quantitative measurement of smooth pursuit eye movements. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(1 Pt 1):111-9.
82. Jacobs JB, Dell'Osso LF. Congenital nystagmus: hypotheses for its genesis and complex waveforms within a behavioral ocular motor system model. *J Vis.* 2004;4(7):604-25.
83. Sugihara R, Fujimoto S, Ueyama H, Kumamoto T, Tsuda T. [A case report of Bickerstaff brainstem encephalitis with attention to electronystagmographic findings]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1997;37(5):388-92.
84. Arden GB, Constable PA. The electro-oculogram. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(2):207-48.
85. Nakamura T, Kanayama R, Aoyagi M, Kato I, Koike Y. Computer analysis for routine electronystagmography tests. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;511:109-13.
86. Diefendorf AR, Dodge R. An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain.* 1908;31:453-489.
87. Klein C, Ettinger U. A hundred years of eye movement research in psychiatry. *Brain Cogn.* 2008;68(3):215-8.
88. Gila L, Villanueva A, Cabeza R. [Physiopathology and recording techniques of the ocular movements]. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32 Suppl 3:9-26.
89. Lee KH, Williams LM. Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34 Suppl:S91-100.
90. Levin S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia--I. Eye movement impairments. *J Psychiatr Res.* 1984;18(1):27-55.
91. Picard HJ, Amado I, Bourdel MC, Landgraf S, Olié JP, Krebs MO. Correlates between neurological soft signs and saccadic parameters in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(4):676-81.

92. Tu PC, Yang TH, Kuo WJ, Hsieh JC, Su TP. Neural correlates of antisaccade deficits in schizophrenia, an fMRI study. *J Psychiatr Res.* 2006;40(7):606-12.
93. Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Matsushima E, et al. Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(2):209-17.
94. Levy DL, Bowman EA, Abel L, Krastoshevsky O, Krause V, Mendell NR. Does performance on the standard antisaccade task meet the co-familiality criterion for an endophenotype? *Brain Cogn.* 2008;68(3):462-75.
95. Ettinger U, Kumari V, Chitnis XA, Corr PJ, Crawford TJ, Fannon DG, et al. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2004;161(10):1918-21.
96. Friedman L, Jesberger JA, Siever LJ, Thompson P, Mohs R, Meltzer HY. Smooth pursuit performance in patients with affective disorders or schizophrenia and normal controls: analysis with specific oculomotor measures, RMS error and qualitative ratings. *Psychol Med.* 1995;25(2):387-403.
97. Levin S, Luebke A, Zee DS, Hain TC, Robinson DA, Holzman PS. Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: quantitative measurements with the search-coil technique. *J Psychiatr Res.* 1988;22(3):195-206.
98. Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME. Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry.* 1999;46(5):671-80.
99. Trillenberg P, Heide W, Junghanns K, Blankenburg M, Arolt V, Kömpf D. Target anticipation and impairment of smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Exp Brain Res.* 1998;120(3):316-24.
100. Trillenberg P, Lencer R, Heide W. Eye movements and psychiatric disease. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(1):43-7.
101. Stuve TA, Friedman L, Jesberger JA, Gilmore GC, Strauss ME, Meltzer HY. The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychol Med.* 1997;27(1):143-52.
102. Hong LE, Tagamets M, Avila M, Wonodi I, Holcomb H, Thaker GK. Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2005;57(7):726-32.
103. Avila MT, Weiler MA, Lahti AC, Tamminga CA, Thaker GK. Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(9):1490-6.
104. Condry C, Wattiez N, Rivaud-Péchoux S, Gaymard B. Ketamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys. *Biol Psychiatry.* 2005;57(4):366-72.

105. Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL, Escobar MD, Drake K, Frances AJ. Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention. *J Abnorm Psychol.* 1994;103(2):222-30.
106. Broerse A, Holthausen EA, van den Bosch RJ, den Boer JA. Does frontal normality exist in schizophrenia? A saccadic eye movement study. *Psychiatry Res.* 2001;103(2-3):167-78.
107. Crawford TJ, Sharma T, Puri BK, Murray RM, Berridge DM, Lewis SW. Saccadic eye movements in families multiply affected with schizophrenia: the Maudsley Family Study. *Am J Psychiatry.* 1998;155(12):1703-10.
108. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *CAD ATEN PRIMARIA.* 1996;3:138-14.
109. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Breviario. Criterios Diagnósticos.* Barcelona: Masson, 2003.
110. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009;107:311-24.
111. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother.* 2011;18(1):75-9.
112. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(6):663-7.
113. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry.* 2010;67(3):255-62.
114. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8(1):55-66.
115. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs.* 1994;48(1):25-40.
116. Markley BA. Introduction to electronystagmography for END technologists. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2007;47(3):178-89.
117. Proctor L, Hansen D, Rentea R. Corneoretinal potential variations: significance in electronystagmography. *Arch Otolaryngol.* 1980;106(5):262-5.
118. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain.* 2007;130(Pt 1):10-35.

119. Rottach KG, Zivotofsky AZ, Das VE, Averbuch-Heller L, Discenna AO, Poonyathalang A, et al. Comparison of horizontal, vertical and diagonal smooth pursuit eye movements in normal human subjects. *Vision Res.* 1996;36(14):2189-95.
120. Acker W, Toone B. Attention, eye tracking and schizophrenia. *Br J Soc Clin Psychol.* 1978;17(2):173-81.
121. Oepen G, Thoden U, Warmke C. Association of tardive dyskinesia with increased frequency of eye movement disturbances in chronic schizophrenic patients. A clinical note. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1990;239(4):241-5.
122. Pawlak-Osińska K, Kaźmierczak H, Osiński P, Michorzewski A. Electronystagmographic study in chronic schizophrenia. *Int Tinnitus J.* 2000;6(2):172-4.
123. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
124. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22(4): 171-7.
125. Smith, A. The symbol-digit modalities test: A neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. In Helmuth J, ed. *Learning disorders*. Seattle: Special child publications, 1968; p. 83-91
126. Centofani, C.C. Selected somatosensory and cognitive test performance as a function of age and education in normal and neurologically abnormal adults. Unpublished doctoral dissertation, University of Michigan, Ann Arbor, 1975.
127. Faresjö T, Faresjö A. To match or not to match in epidemiological studies--same outcome but less power. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(1):325-32.
128. Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., Hernández-Avila, M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México.* 2001; 43:135-150.
129. Joffre-Velázquez V, García-Maldonado G, Saldívar-González AH, Martínez-Perales G, Selene García-Núñez S. Perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de pacientes con "Trastornos del espectro de esquizofrenia" atendidos en un Hospital Psiquiátrico Mexicano. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* 2010;16:117-24.
130. Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust.* 2003;178 Suppl:S67-70.
131. Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C, group Rs. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(10):1481-93.
132. Ho BC, Alicata D, Mola C, Andreasen NC. Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1527-9.

133. de Haan L, Linszen DH, Lenior ME, de Win ED, Gorsira R. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophr Bull.* 2003;29(2):341-8.
134. Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res.* 1998;32(3-4):151-9.
135. Apiquian R, Fresán A, de la Fuente-Sandoval C, Ulloa RE, Nicolini H. Survey on schizophrenia treatment in Mexico: perception and antipsychotic prescription patterns. *BMC Psychiatry.* 2004;4:12.
136. de Haan S, Liu X. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):491-2.
137. Casner PR. The effect of CYP2D6 polymorphisms on dextromethorphan metabolism in Mexican Americans. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(11):1230-5.
138. Paola D'Incau, M Lapeyre-Mestre, M Saíinz, M Donati, A Carvajal. Gender differences of ADRs related to psychotropic drug use: a survey from France, Italy and Spain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2010; 107 (Suppl. 1): 162–692.
139. Cohen S, Khan A. Adjunctive benzodiazepines in acute schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 1987;18(1):9-12.
140. Herrera-Estrella M, Apiquian R, Fresan A, Sanchez-Torres I. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: a prospective open-label study. *BMC Psychiatry.* 2005;5:22.
141. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med.* 1992;85(4):224-7.
142. Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Márquez M, et al. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry.* 2001;42(4):301-5.
143. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;46(2-3):209-15.
144. Lee P, Li PC, Liu CH, Hsieh CL. Test-retest reliability of two attention tests in schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011;26(5):405-11.
145. Galaverna Flavia S., Morra Carlos A., Bueno Adrián M.. Attention in patients with chronic schizophrenia: Deficit in inhibitory control and positive symptoms. *Eur. J. Psychiat.* [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2012 Dic 09] ; 26(3): 185-195. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021361632012000300005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S0213-61632012000300005>.
146. Leeson VC, Barnes TR, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH, et al. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):400-9.

147. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):532-42.
148. Mozos Ansorena A, Brenlla González J, Páramo Fernández M, Pérez García M, Paz Silva E, Ramos Ríos E. Movimientos sacádicos y esquizofrenia: un estudio de la utilidad del test ADEM. *Psiquiatria.com*[Internet]. 2012 [citado 19 Mar 2012];16:15. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/5477>
149. Müller N, Riedel M, Eggert T, Straube A. Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(1):7-14.
150. Karoumi B, Ventre-Dominey J, Vighetto A, Dalery J, d'Amato T. Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 1998;77(1):9-19.
151. Fukushima J, Fukushima K, Morita N, Yamashita I. Disturbances in the control of saccadic eye movement and eye-head coordination in schizophrenics. *J Vestib Res*. 1990;1(2):171-80.
152. Mackert A, Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989;239(1):33-8.
153. Schmid-Burgk W. [Saccadic eye movements and endogenous psychoses]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1984;52(2):67-71.
154. McDowell JE, Clementz BA. Ocular-motor delayed-response task performance among schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*. 1996;34(2):67-71.
155. Krebs MO, Gut-Fayand A, Amado I, Daban C, Bourdel MC, Poirier MF, et al. Impairment of predictive saccades in schizophrenia. *Neuroreport*. 2001;12(3):465-9.
156. Hutton SB, Cuthbert I, Crawford TJ, Kennard C, Barnes TR, Joyce EM. Saccadic hypometria in drug-naïve and drug-treated schizophrenic patients: a working memory deficit? *Psychophysiology*. 2001;38(1):125-32.
157. Cegalis JA, Sweeney JA, Dellis EM. Refixation saccades and attention in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1982;7(2):189-98.
158. Ettinger U, Kumari V, Crawford TJ, Corr PJ, Das M, Zachariah E, et al. Smooth pursuit and antisaccade eye movements in siblings discordant for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2004;38(2):177-84.
159. Kang SS, Dionisio DP, Sponheim SR. Abnormal mechanisms of antisaccade generation in schizophrenia patients and unaffected biological relatives of schizophrenia patients. *Psychophysiology*. 2011;48(3):350-61.
160. Pinzón-Amado Alexánder, León-Martínez Nelson Enrique, Blanco-Díaz Mónica Janeth. Asociación entre la alteración de los movimientos oculares sacádicos y la esquizofrenia: un estudio de casos y controles. *rev.colomb.psiquiatr.* [periódico na Internet]. 2007 Dez [citado 2012 Dez 09] ; 36(4): 628-642. Disponível em:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474502007000400004&lng=pt.

161. Levy DL, Mendell NR, Holzman PS. The antisaccade task and neuropsychological tests of prefrontal cortical integrity in schizophrenia: empirical findings and interpretative considerations. *World Psychiatry*. 2004;3(1):32-40.
162. Allen JS, Matsunaga K, Hacısalihzade S, Stark L. Smooth pursuit eye movements of normal and schizophrenic subjects tracking an unpredictable target. *Biol Psychiatry*. 1990;28(8):705-20.
163. Strand-Brodd K, Ewald U, Grönqvist H, Holmström G, Strömberg B, Grönqvist E, et al. Development of smooth pursuit eye movements in very preterm infants: 1. General aspects. *Acta Paediatr*. 2011;100(7):983-91.
164. Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):696-702.
165. Clementz BA, Sweeney JA. Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychol Bull*. 1990;108(1):77-92.
166. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull*. 1994;20(1):47-62.
167. Kumra S, Sporn A, Hommer DW, Nicolson R, Thaker G, Israel E, et al. Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1291-8.
168. Tregellas JR, Tanabe JL, Miller DE, Ross RG, Olincy A, Freedman R. Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: an fMRI study. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):315-21.
169. Kallimani D, Theleritis C, Evdokimidis I, Stefanis NC, Chatzimanolis I, Smyrnis N. The effect of change in clinical state on eye movement dysfunction in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2009;24(1):17-26.
170. Sato H, Noda H. Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis [corrected]. *Exp Brain Res*. 1992;88(2):455-8.
171. Bergé D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):431-9.
172. Ross RG, Heinlein S, Zerbe GO, Radant A. Saccadic eye movement task identifies cognitive deficits in children with schizophrenia, but not in unaffected child relatives. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(12):1354-62.
173. Ross RG. Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth-pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(4):468-76.

174. Hommer DW, Clem T, Litman R, Pickar D. Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991;30(8):779-94.
175. Sweeney JA, Haas GL, Li S, Weiden PJ. Selective effects of antipsychotic medications on eye-tracking performance in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;54(2):185-98.
176. Crawford TJ, Haeger B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med*. 1995;25(3):473-83.
177. Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA. Differential effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia? A saccadic eye movement study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(4):454-60.
178. van Steveninck AL, Verver S, Schoemaker HC, Pieters MS, Kroon R, Breimer DD, et al. Effects of temazepam on saccadic eye movements: concentration-effect relationships in individual volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(4):402-8.
179. Jürgens R, Becker W, Kornhuber HH. Natural and drug-induced variations of velocity and duration of human saccadic eye movements: evidence for a control of the neural pulse generator by local feedback. *Biol Cybern*. 1981;39(2):87-96.
180. Green JF, King DJ, Trimble KM. Antisaccade and smooth pursuit eye movements in healthy subjects receiving sertraline and lorazepam. *J Psychopharmacol*. 2000;14(1):30-6.
181. van der Meyden CH, Bartel PR, Sommers DK, Blom M, Pretorius LC. Effects of clobazam and clonazepam on saccadic eye movements and other parameters of psychomotor performance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(4):365-9.
182. Salonen M, Aaltonen L, Aantaa E, Kanto J. Saccadic eye movements in determination of the residual effects of the benzodiazepines. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986;24(5):227-31.
183. Nkam I, Thibaut F, Denise P, Van Der Elst A, Ségard L, Brazo P, et al. Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48(1):145-53.
184. Fuchs AF, Kaneko CR, Scudder CA. Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu Rev Neurosci*. 1985;8:307-37.
185. Igata M, Ohta M, Hayashida Y, Abe K. Missing peaks in auditory brainstem responses and negative symptoms in schizophrenia. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1994;48(3):571-8.
186. Reuter B, Möllers D, Bender J, Schwehn A, Ziemek J, Gallinat J, et al. Volitional saccades and attentional mechanisms in schizophrenia patients and healthy control subjects. *Psychophysiology*. 2011;48(10):1333-9.
187. Benson PJ, Beedie SA, Shephard E, Giegling I, Rujescu D, St Clair D. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol Psychiatry*. 2012;72(9):716-24.

188. Haraldsson HM, Ettinger U, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Sigurdsson E, Petursson H. Eye movement deficits in schizophrenia: investigation of a genetically homogenous Icelandic sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(6):373-83.
189. Slaghuys WL, Bowling AC, French RV. Smooth-pursuit eye movement and directional motion-contrast sensitivity in schizophrenia. *Exp Brain Res*. 2005;166(1):89-101.
190. Ross RG, Olincy A, Harris JG, Sullivan B, Radant A. Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attentional dysfunction: adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Biol Psychiatry*. 2000;48(3):197-203.
191. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(3):186-94.
192. Lewallen S, Courtright P. Epidemiology in practice: case-control studies. *Community Eye Health*. 1998;11(28):57-8.
193. Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM, Seymour AB, Birmaher B, Sweeney JA. Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(9):831-8.
194. Armstrong IT, Munoz DP. Attentional blink in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Influence of eye movements. *Exp Brain Res*. 2003;152(2):243-50.
195. Manoach DS, Lindgren KA, Barton JJ. Deficient saccadic inhibition in Asperger's disorder and the social-emotional processing disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(12):1719-26.