

CONCURSO PREMIO ANUAL DE LA SALUD 2011

CONVOCATORIA XXXVI

Título: “Impacto de la Quetiapina sobre marcadores cognitivos de la Esquizofrenia.”

Autores: **Raúl Mendoza Quiñones**, Antonio Caballero Moreno, Yuranny Cabral Calderin,
Alexander Garcia Mustelier, Mayelin Dominguez

Datos del autor principal:

Raúl Mendoza Quiñones

Cargo Doctor en Medicina, especialista de 1er grado en Bioquímica Clínica, Máster en Genética Médica, Investigador Agregado y Profesor Asistente.

Centro de Trabajo Departamento de Neurociencias Clínicas, Centro de Neurociencias de Cuba

Ave 25 esq. 185, Cubanacán, Playa. Teléfono: 208 3991

Correo raulmq@infomed.sld.cu

Categorías del Concurso

- Investigación Aplicada

Introducción

La Esquizofrenia está asociada a un amplio rango de alteraciones neurocognitivas que incluye la atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y cognición social (Bilder y cols., 2000; Gold, 2004; Szoke y cols., 2008). El patrón de déficit cognitivo es muy semejante en todos los pacientes esquizofrénicos donde se afectan primariamente las capacidades de atención y memoria, sobre todo verbal y a corto plazo. En segundo lugar, aparecen afectadas aquellas capacidades cognitivas necesarias para la preparación, elaboración y control de la conducta en general, como son la abstracción, la comprensión, el cálculo y el manejo de la información.

Los intentos por identificar alteraciones en el cerebro de los esquizofrénicos han desembocado en teorías que atribuyen estas anormalidades al sistema dopaminérgico mesocortical y que plantean la existencia de un funcionamiento anormal de los lóbulos frontal y temporal (Servat y cols., 2005). La serotonina (5-HT) es otro de los neurotransmisores asociados a la etiopatogenia de esta enfermedad. La hipótesis que explica la implicación de la 5-HT en la esquizofrenia incluye una activación deteriorada del receptor 5-HT_{2a} en la corteza prefrontal (Kapur y Remington, 1996, Abi-Dargham y Laruelle, 2005).

En años recientes ha aumentado el interés por el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Se considera que los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) tienen tanta eficacia como los convencionales o de primera generación (APG) en el manejo de los síntomas positivos de la esquizofrenia, sin embargo los primeros muestran superioridad para el tratamiento de los síntomas negativos y de las alteraciones cognitivas descritas en esta enfermedad. Los ASG tienen mejor perfil de seguridad y menor incidencia de efectos indeseables tales como: los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía.

Estudios experimentales plantean que la superioridad de los ASG está dada por su interacción tanto con el sistema DA como con el 5HT, de forma que resulta en un perfil clínico superior, posiblemente mediado por un incremento de la función DA prefrontal (Abi-Dargham y Laruelle, 2005). Varios estudios han evaluado la efectividad de los ASG sobre las alteraciones cognitivas en pacientes esquizofrénicos comparada con los APG. Los resultados muestran que el tratamiento con clozapina mejora la atención y la fluencia

verbal (Meltzer y McGurk, 1999). La olanzapina mejora la fluencia verbal (Meltzer y McGurk, 1999), la atención, la memoria (Keefe y cols., 2006) y la función ejecutiva (Hori y cols., 2006). La risperidona tiene efectos positivos en la memoria (Bilder y cols., 2002; Keefe y cols., 2006), memoria de trabajo (Green y cols., 1997; Sharma y Mockler, 1998), función ejecutiva (Hori y cols., 2006), atención (Keefe y cols., 2006), y el reconocimiento emocional (Kee y cols., 1998).

Debido a la superioridad de los ASG sobre los APG, estos son considerados por muchos autores como fármacos de primera elección para el tratamiento de la psicosis, sin embargo, en la práctica su uso se ha visto limitado por su alto costo, sobre todo en países subdesarrollados (Lehman y cols., 2004).

La quetiapina es uno de los antipsicóticos atípicos de la familia de las dibensodiazepinas, que ha demostrado ser al menos tan efectivo como los antipsicóticos clásicos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Problema

La mejoría de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia está estrechamente vinculada al funcionamiento social, laboral y calidad de vida de los pacientes. En la actualidad existe un interés creciente en buscar una terapéutica efectiva para el tratamiento de dichas alteraciones cognitivas. El advenimiento de los antipsicóticos de segunda generación ha sido un salto cualitativo en la terapéutica de la esquizofrenia, no solo por la reducción de los efectos extrapiramidales comparados con los neurolépticos tradicionales, sino también por la reducción significativa de los síntomas negativos de la enfermedad y una mejoría de las alteraciones cognitivas.

En nuestro país, uno de los ASG más utilizado es la quetiapina con resultados positivos en la sintomatología clínica de los pacientes. Sin embargo, son pocos los estudios encaminados a evaluar los cambios cognitivos en la esquizofrenia.

Hipótesis

La Quetiapina, debido a su alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5 HT₂, predominante con respecto a los receptores de dopamina D₂, disminuye las alteraciones cognitivas a nivel prefrontal presentes en la esquizofrenia, lo que se traduce en una mejoría en la ejecución de los test neuropsicológicos propuestos para este estudio.

Objetivo General:

Evaluar el efecto del tratamiento de tres meses con quetiapina en la función ejecutiva y el reconocimiento emocional en un grupo de pacientes esquizofrénicos.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el efecto del tratamiento de tres meses con quetiapina sobre la evolución de los principales síntomas clínicos de la enfermedad.
2. Evaluar el efecto del tratamiento de tres meses con quetiapina sobre la ejecución de pruebas neuropsicológicas de función ejecutiva y reconocimiento emocional.
3. Evaluar los principales efectos secundarios del medicamento.
4. Correlacionar la evolución clínica con los cambios en la función ejecutiva y el reconocimiento emocional.

Metodología Empleada

Población estudiada.

Se estudiaron 58 pacientes con Esquizofrenia Paranoide provenientes de los Centros de Salud Mental (CSM) de Ciudad de La Habana (CSM de Plaza, Habana Vieja, Mariano, Lisa y Centro Habana). Todos firmaron la hoja consentimiento informado.

Criterio diagnóstico.

El diagnóstico de esquizofrenia se realizó según la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana (DSM IV), utilizando el SCAN como instrumento de entrevista.

Para el grupo control se escogieron 34 sujetos normales que no tuvieran antecedentes personales ni familiares de enfermedades psiquiátricas.

Diseño experimental

Todos los pacientes fueron sometidos a un período de lavado farmacológico (retirada del medicamento para disminuir su concentración en sangre) de 7 días. Luego de este período todos los pacientes recibieron 50mg/día de quetiapina en el primer día. La dosis fue aumentada individualmente hasta 300mg/día a partir del cuarto día teniendo en cuenta la respuesta de cada paciente al medicamento.

Etapas del estudio:

El estudio constó de dos etapas o cortes: una evaluación inicial (tiempo 0) y una evaluación a los tres meses de tratamiento (tiempo1). En los dos cortes se aplicaron

escalas clínicas para evaluar la psicopatología, escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales y una batería neuropsicológica para evaluar el funcionamiento ejecutivo y el umbral de reconocimiento para las emociones faciales.

Evaluación clínica:

Para la evaluación de la psicopatología se utilizó la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia PANSS. Consta de una subescala positiva y una negativa que incluyen 7 ítems y una tercera subescala de psicopatología general de 16 ítems. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad o gravedad que se extiende desde 1 (ausencia del síntoma) hasta 7 (gravedad extrema del síntoma).

Reacciones adversas

Los efectos adversos secundarios a los neurolépticos se evaluaron mediante la escala AIMS. Esta se utiliza para evaluar la presencia de movimientos anormales involuntarios que se presentan en la discinesia tardía. Los grados de severidad de los síntomas son evaluados de 0 (ausencia) hasta 4 (severo). Se considera que, el puntaje de 2 en dos diferentes áreas del cuerpo o un puntaje de 3 o más en una sola área corporal, indica la presencia de disquinesia tardía; el grado de severidad y la incapacidad se evalúan en los restantes apartados de la escala

Evaluación Neuropsicológica:

La batería de evaluación neuropsicológica comprende las siguientes pruebas

1. Trazado con Hitos.

Esta prueba se escogió para medir los procesos ejecutivos. Es una prueba donde se encuentran envueltas habilidades cognitivas como el seguimiento visual, el reconocimiento numérico y alfabético, así como la rapidez motora, y la capacidad visuomotriz. Como resultado de la prueba se trabajó con el puntaje bruto de cada paciente (tiempo en segundos).

2. Reconocimiento de Expresiones Emocionales

Consiste en una prueba dinámica de reconocimiento de expresiones emocionales, en la que se presenta una serie de imágenes que muestran la transformación progresiva de una imagen facial neutra (0 % de expresión) en una expresión emocional claramente distinguible (100 % de expresión).

Análisis de la información y procesamiento estadístico.

Los datos estuvieron compuestos por variables cuantitativas y cualitativas y fueron analizados utilizando estadística descriptiva y test paramétricos si las variables cumplían los criterios de normalidad. Para la comparación de las variables en función de los instantes de tiempo se realizó la prueba t-student para diferencia de medias de variables dependientes. La diferencia entre pacientes y controles se analizó mediante la t-student para variables independientes. La correlación entre las variables de estudios se analizó mediante el estadígrafo de Pearson. En todo el procesamiento se utilizó un nivel de significación menor a 0.05 ($p < 0.05$).

Resultados alcanzados

De la muestra inicial de 58 pacientes con esquizofrenia paranoide, 24 de ellos (41, 38%) salieron del estudio debido a las causas consideradas como criterios de salida del estudio una vez admitidos los pacientes: Interrupción del tratamiento (8); Decisión personal (6); Evaluación incompleta (6); Embarazo (2); Crisis psicótica (2)

El grupo de pacientes quedó conformado por 34 sujetos con esquizofrenia paranoide (DSM-IV) que fueron evaluados antes y después del tratamiento de tres meses con quetiapina con escalas clínicas y una batería neuropsicológica. El 55.8% de la muestra eran hombres, la edad media fue de 34.97 ± 9.7 años y el nivel de escolaridad fue de 12.26 ± 2.5 años. El coeficiente de inteligencia (CI) de los pacientes, medido con la escala de inteligencia de Wechsler se enmarca en el rango normal (102.83 ± 19.67). La edad media de debut de la enfermedad fue de 25.74 ± 9.04 con un tiempo de evolución promedio de 9.22 ± 8.54 .

El grupo de controles sanos quedó conformado por 34 sujetos voluntarios pareados por edad, sexo y años de educación con el grupo de pacientes. El 52,94 % pertenecía al sexo masculino, la edad media fue de 34.97 ± 9.9 con un promedio de 12.85 ± 2.48 años de educación.

La tabla No 1 a continuación recoge las variables demográficas de ambos grupos. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo de controles sanos en cuanto a edad, sexo y años de educación.

Tabla 1. Características demográficas

	Controles (N=34) Media (D.E.)	Pacientes (N=34) Media (D.E.)	Significación
Edad	34.97 (9.9)	34.97 (9.7)	t=-0,0000 P=1.0000
Años de educación	12.85 (2.48)	12.67 (2.8)	U=563,5 P=0,8588
Sexo (% hombres)	18(52,94 %)	19(55.8%)	X ² =1,12 p=0,5711
Edad de aparición de la enfermedad	-----	25.74 (9.0)	-----
Tiempo de evolución (años)	-----	9.22 (8.54)	-----

D.E.: Desviación Estándar; P, probabilidad; * P<.05

Comparación entre pacientes y controles en la fase inicial.

En la tabla No 2, mostramos los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas aplicadas a ambos grupos en la fase inicial. Antes de comenzar el tratamiento los pacientes con esquizofrenia presentaron más dificultades que los sujetos sanos en la prueba que evalúa el rendimiento en las funciones ejecutivas y el reconocimiento de las expresiones emocionales. Es decir los pacientes necesitaron de más tiempo para la ejecución de la prueba de Trazado con Hitos y presentaron significativamente mayores umbrales para el reconocimiento de la sorpresa, el miedo y la ira, reflejando un déficit en el reconocimiento de dichas emociones comparado con el grupo de sujetos sanos.

Tabla No 2 Comparación del desempeño cognitivo en pacientes y controles en la fase inicial

	Controles (N=34) Media (DE)	Pacientes (N=34) Media (DE)	p	
TH				
Parte B	62.76(20.48)	98.57(68.25)	t=342,0	P=0,0060*
Parte B-A	139.67(79.05)	287.21(215.94)	t=250,5	P<0,0001*
	76.91 (62.29)	188.63(162.44)	t=268,0	P=0,0001*
EEMT (Umbrales)				
Alegría	8,33(1,94)	8.80(2.26)	t=0,88	P=0.3781
Asco	11,86(2,10)	12.93(2.22)	t=1,99	P=0.050
Tristeza	12,77(2,50)	13.64(1.84)	t=1,56	P=0.122
Sorpresa	10,48(2,42)	12.41(2.55)	t=3,13	P=0.0026 *
Miedo	12,48(2,58)	14.13(1.81)	t=2,94	P=0.0044 *
Ira	11,97(3,04)	13.75(1.87)	t=2,80	P=0.0067 *

DE: Desviación estándar

Comparación entre pacientes y controles en la fase final

En la tabla No 3, mostramos la comparación entre el rendimiento en las pruebas aplicadas de los sujetos sanos y los pacientes con esquizofrenia después de tres meses de tratamiento con quetiapina. En la prueba de reconocimiento emocional no se observan diferencias significativas entre ambos grupos, mientras que en el test de trazado con hitos las diferencias en el rendimiento entre ambos grupos aún persisten. Estos resultados sugieren cierta tendencia a la normalización, en el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia al realizar el EEMT comparados al rendimiento del grupo normal y no así para el trazado con hitos donde se mantiene la diferencia con los sujetos normales lo que sugiere la persistencia del déficit.

Tabla No 3 Comparación del desempeño cognitivo en pacientes y controles luego de los 3 meses de tratamiento

	Controles (N=34) Media (DS)	Pacientes (N=34) Media (DS)	p
TH			
Parte A	62.76(20.48)	86.91(53.15)	0,1015
Parte B	139.67(79.05)	229.23(137.93)	0,0004 *
Parte B-A	76.91 (62.29)	142.32(97.09)	0,0003 *
EEMT (Umbrales)			
Alegría	8,33(1,94)	8.33(1.85)	0,9967
Asco	11,86(2,10)	12.40(1.98)	0,2829
Tristeza	12,77(2,50)	13.13(1.70)	0,4955
Sorpresa	10,48(2,42)	11.47(2.10)	0,0750
Miedo	12,48(2,58)	13.42(2.06)	0,1021
Ira	11,97(3,04)	12.65(2.14)	0,2910

DE: Desviación estándar

Evaluación del efecto de la quetiapina en el grupo de pacientes respecto al tiempo

La tabla No 4 muestra los umbrales de reconocimiento para las seis emociones básica y la ejecución del Trazado con Hitos. A los tres meses de tratamiento con quetiapina sólo se observó una disminución significativa en los umbrales de reconocimiento de la sorpresa y la ira. No se encontraron diferencias significativas para las otras emociones aunque se observa una tendencia a disminuir en el caso del miedo. Lo que sugiere una mejoría selectiva en los umbrales de reconocimiento. En el caso del Trazado con Hitos hubo diferencias en ambos instantes de tiempo lo que sugiere una mejoría en el rendimiento de los pacientes con el tratamiento

Tabla No 4 Desempeño de las pruebas neuropsicológicas de los pacientes antes y después del tratamiento con quetiapina

	Inicial	3 meses	t	P
	Media ± DE	Media ± DE		
TH				
Parte A	98.57 ±68.25	87.78±53.72	1,5965	0.1202
Parte B	287.21 ±215.94	231.54±139.4	2,6062	0.0137*
Parte B-A	188.63 ±162.44	143.75±98.2	2,3233	0.0266*
		0 3		
EEMT (Umbrales)				
Alegría	8.80 ±2.26	8.32±1.93	0,8496	0.4022
Asco	12.93 ±2.22	12.41±2,05	1,1206	0.2713
Tristeza	13.64 ±1.84	13.12±1.78	1,2309	0.2278
Sorpresa	12.41 ±2.55	11.54±2.13	2,0762	0.0465
Miedo	14.13 ±1.81	13.39±2.11	1,7212	0.0955
Ira	13.75 ±1.87	12.74±2.13	2,09	0.0449*

Evaluación clínica

Al comparar los resultados de las escalas clínicas encontramos una reducción significativa de los puntajes en las escalas aplicadas lo que concuerda con otros estudios sobre la efectividad de la quetiapina para la resolución de los síntomas clínicos (Tabla No 5). Teniendo como criterio de respondedor al tratamiento una reducción del 20 % de la puntuación obtenida en la PANSS, el 66% de los pacientes respondió a los tres meses de tratamiento con quetiapina.

Tabla No 5 Comparación de los puntajes en las escalas clínicas al inicio y luego de 3 meses en los pacientes esquizofrénicos.

	Evaluación inicial Media ±D.S	Evaluación final Media ±D.S	P
PANSS			
Positive	15.58(7.16)	12.76 (5.81)	0.0018*
Negativa	16.5(7.94)	14.23 (7.29)	0.0411*
Psicopatología general	34.32 (12.55)	28.23 (10.24)	0.0005*
PANSS total	66.41 (22.83)	55.23 (18.96)	0.0002*
AIMS	1.36(2.51)	0.33 (1.08)	0,0206

PANSS: escala de evaluación de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia; CDSS: escala de depresión para la esquizofrenia de Calgary; AIMS: escala de evaluación de movimiento anormales involuntarios;

Durante el tratamiento de los pacientes incluidos para el estudio no se registraron los efectos adversos reportados para el medicamento en la literatura. Además se observó una disminución significativa de las puntuaciones obtenidas con respecto a la evaluación inicial en la escala AIMS. Este resultado apoya el efecto beneficioso de la terapia con ASG para evitar los efectos adversos de la APG.

Para analizar la correlación entre las variables de los test cognitivos y la sintomatología de la enfermedad así como algunas características de la muestra se realizó un test de correlación de Pearson. Tanto en la evaluación inicial así como en la evaluación final no se encontró ningún patrón de correlación entre el desempeño cognitivo y la mejoría clínica, lo que sugiere que el uso de la quetiapina tiene un posible efecto directo sobre el desempeño cognitivo.

Aportes del estudio

1. Por primera vez en el país se tiene la posibilidad de evaluar eficacia clínica de la Quetiapina como antipsicótico de nueva generación en el tratamiento del déficit cognitivo de los pacientes con Esquizofrenia, así como la posibilidad de cuantificar objetivamente la severidad de los síntomas clínicos con la escala PANSS.
2. Se utiliza por primera vez un test dinámico de reconocimiento emocional diseñado en el Centro de Neurociencias de Cuba con validez ecológica que podría servir de base para la búsqueda de marcadores de vulnerabilidad para la esquizofrenia. Con dicho instrumento fue posible cuantificar el déficit en el reconocimiento de las emociones, aspecto importante que se deteriora en los pacientes con Esquizofrenia que no se miden en la práctica médica de nuestro país.
3. El tratamiento evaluado influyó significativamente en el estado cognitivo de los pacientes. En particular, se aportaron nuevas evidencias sobre la efectividad a corto plazo de la quetiapina como antipsicótico de segunda generación en el manejo de las alteraciones en el reconocimiento de las emociones faciales, lo cual no había sido descrito en la literatura y fue motivo de una publicación básica. (*Cabral-Calderin Y, Mendoza-Quñones R, Garcia A, Caballero A, Domínguez M, Reyes MM. 2010. Effect of quetiapine treatment on facial emotion recognition deficits in schizophrenia patients. Schizophrenia Research 119 (2010) 275–276*).
4. No se observó ningún patrón de correlación entre la mejoría en el desempeño cognitivo y la remisión de los síntomas clínicos, lo que evidencia la importancia de tratar

las alteraciones cognitivas como un déficit primario en la esquizofrenia. (*Mendoza-Quiñones R. Cabral-Calderin, Y., García, A., Caballero, A. Domínguez, M I. 2011. Effects of Quetiapine on executive functioning deficits in Schizophrenia: short-term effect. Schizophrenia Research In press.*)

Conclusiones

1. Respondieron positivamente al tratamiento de 3 meses con Quetiapina el 66% de los pacientes los pacientes estudiados.
2. Se obtuvo una mejoría significativa a los 3 meses de tratamiento en la ejecución de tareas que evalúan funciones ejecutivas. Se demostró que la Quetiapina mejora selectivamente el déficit al reconocimiento de las emociones faciales.
3. La mejoría en la cognición de los pacientes es independiente de la mejoría encontrada en la sintomatología clínica.

Bibliografía

1. **Abi- Dargham, A., Laruelle, M., 2005.** Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *European Psychiatry* 20 : 15-27.
2. **American Psychiatric Association, 1994.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC
3. **Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA, 2000.** Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. *Am J Psychiatry* 157: 549-559.
4. **Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA, 2002.** Neurocognitive Effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in Patients With Chronic Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1018-1028.
5. **Gold JM, 2004.** Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 72: 21-28.
6. **Green MF, Marshall BD, Jr., Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J, 1997.** Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 154: 799-804.
7. **Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H,**

2006. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 86: 138-146.
8. **Kapur S y Remington G.** 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 153:466-476.
 9. **Kee KS, Kern RS, Marshall BD, Green MF,** 1998. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophrenia Res*. 31: 159-165.
 10. **Keefe RSE, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A,** 2006. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 81: 1-15.
 11. **Lehman AF, et al.,** 2004. Practical guideline for the treatment of schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatr*. 161:1-56.
 12. **Meltzer, H.Y., McGurk, S.R.,** 1999. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25, 233– 255. **Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY.** 1999. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in the neuroleptic responsive schizophrenic. *Schizophr Res*. 37:1–11.
 13. **Servat M., Lehmann, Y., Harare, K., Fajardo, L. y Eva, P.,** 2005. Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia *Rev Chil Neuro-Psiquiat* . 43(3): 210-216.
 14. **Sharma, T., Mockler, D.,** 1998. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol*. 18, 12S–19S.
 15. **Szoke A, Trandafir A, Dupont ME, Meary A, Schurhoff F, Leboyer M,** 2008. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 192: 248-257