

Artículos de revisión/actualización

Atención sostenida y esquizofrenia: revisión de las asociaciones psicopatológicas y familiares¹

Andrés Mauricio Rangel Martínez-Villalba²
Jenny García Valencia³

Resumen

Introducción: Se ha reconocido la alteración de la atención, en especial la atención sostenida, como una de las manifestaciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia. **Objetivo:** Revisar los principales hallazgos sobre la atención sostenida en sujetos con esquizofrenia, sus familiares y poblaciones de alto riesgo. **Metodología:** Se revisó de manera selectiva la literatura disponible con énfasis en aquellos estudios con mediciones de atención sostenida y otras variables psicopatológicas y de tratamiento. **Resultados:** Los sujetos con esquizofrenia tienen un peor desempeño en pruebas de atención sostenida en comparación con sujetos sanos, con trastorno depresivo mayor y trastorno afectivo bipolar; así mismo, estas alteraciones se asocian con el desarrollo, curso, pronóstico y rehabilitación del trastorno. Además, los familiares de primer grado de consanguinidad y los sujetos de alto riesgo tienen un peor desempeño en atención sostenida en comparación con sujetos sanos. **Conclusión:** La atención sostenida es un buen candidato para la investigación de endofenotipos, así como un blanco para el desarrollo de estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico en esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, endofenotipos, atención, genética.

Title: Sustained Attention and Schizophrenia: A review of Psychopathological and Familial Associations

Abstract

Introduction: Attention deficits, especially in sustained attention, have been recognized as one of the cognitive alterations in schizophrenia. **Objective:** To review the most relevant findings on sustained attention in subjects with schizophrenia, their relatives and high-risk populations. **Methods:** A selective review of the literature about sustained attention and its association with psychopathology and treatment in subjects with schizophrenia was conducted.

¹ Este artículo se hizo dentro del proyecto de investigación *Asociación de endofenotipos y subtipos neurocognitivos de esquizofrenia con genes del neurodesarrollo*, financiado por Colciencias, con código 111545921538. El trabajo no se basa en tesis académica, y no ha sido presentado en congresos.

² Médico residente de segundo año de Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médica psiquiatra, MSc y PhD Epidemiología. Profesora asociada, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

ted. **Results:** Schizophrenia subjects have more deficits in sustained attention than healthy subjects, subjects with major depression, and subjects with bipolar disorder; furthermore, these alterations are associated with the development, course, prognosis, and rehabilitation of the disorder. The relatives of subjects with schizophrenia and subjects from high-risk populations show a worse performance on sustained attention tests than healthy subjects. **Conclusion:** Sustained attention could be an endophenotype of schizophrenia and a target of pharmacological and non-pharmacological treatment.

Key words: Schizophrenia, endophenotypes, attention, genetics.

Introducción

El concepto de *atención* hace referencia a la capacidad que tiene el ser humano de seleccionar, enfocar y detectar ciertos estímulos filtrando e inhibiendo otros. Dicha capacidad puede estar dirigida a estímulos tanto del organismo u otros sistemas cognoscitivos como del medio ambiente (1); sin embargo, tal concepto puede ser, en algunos sentidos, motivo de controversia, dado que la atención depende en algunas oportunidades de otros sistemas cognoscitivos y cumple funciones más amplias que las descritas en esta definición (2). A pesar del esfuerzo investigativo y de lo que el sentido común podría indicar, aún no ha sido posible el desarrollo de una teoría neuropsicológica unificada al respecto (3).

El dominio general de la atención se subdivide funcionalmente en: atención selectiva, atención soste-

nida o vigilancia, y estar alerta. El presente trabajo se centrará en la atención sostenida, que es la capacidad de mantener la atención en un estímulo o en algunos componentes de dicho estímulo, lo cual requiere un procesamiento continuo y activo por un tiempo determinado. Este tipo de atención no puede considerarse como una categoría independiente, ya que otras dimensiones de la atención están inmersas en su funcionamiento (1,2,4).

Se ha estudiado la relación de la atención con trastornos específicos como la esquizofrenia (5). Desde las observaciones iniciales se ha reconocido dicho vínculo. Por ejemplo, Kraepelin afirmó: “[...] este comportamiento está sin duda relacionado a trastornos de la atención los cuales frecuentemente se encuentran en nuestros pacientes, es bastante común para ellos perder la tendencia y capacidad sobre su iniciativa para mantener la atención fija por cualquier cantidad de tiempo” (6). Por otra parte, Bleuler describió que en pacientes con esquizofrenia “[...] la selectividad que la atención normal ordinariamente realiza a través de las impresiones sensoriales, pueden ser reducidas a cero, así que la mayoría de estas alcanzan los sentidos” (7).

Se ha investigado la asociación de alteraciones en la atención sostenida con la esquizofrenia, así como su relación con diferentes fases del trastorno, síntomas y subgrupos de pacientes; más aún, se ha estudiado si dichas alteraciones pueden ser

estables, así como si se las encuentra antes de la aparición de la psicosis, y en familiares de pacientes y poblaciones de alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (8-10).

Dado este panorama, el objetivo del presente artículo es revisar los principales hallazgos de la atención sostenida en pacientes con esquizofrenia, sus familiares y poblaciones de alto riesgo.

Métodos

Se realizó una revisión selectiva de la literatura en las bases de datos de PubMed y PsycINFO, sin restricción de tiempo y utilizando los términos MeSH “schizophrenia”, “cognition”, “attention”, y “antipsychotic agent”, así como los términos no MeSH “sustained attention”, “continuous performance test”, “cognitive functioning” y “attention deficit”. Se revisaron las referencias bibliográficas citadas por los artículos seleccionados y se buscaron aquellas que no fueron detectadas inicialmente.

Se tomaron en cuenta los artículos originales que hubieran realizado una medición psicométrica de la atención sostenida usando Prueba de Desempeño Continuo, en cualquiera de sus diferentes variaciones, o la Prueba de Atención Sostenida a la Respuesta, en sujetos con esquizofrenia, familiares en primer grado de consanguinidad o poblaciones de alto riesgo. Los artículos fueron revisados por ambos autores, y cuantos se consideraron como más relevantes

para el objetivo de la revisión fueron seleccionados y se presentan a continuación, de forma narrativa.

Atención sostenida

La investigación de la atención sostenida se originó durante la Segunda Guerra Mundial para determinar el deterioro en la detección de señales durante un periodo de observación del radar o del sonar, evaluando la influencia de condiciones como la temperatura o el ruido de la sala (11). Esto dio origen al establecimiento del paradigma usual de evaluación de la atención sostenida, en el cual se le solicita al sujeto que discrimine entre “señales” (estímulos que deben detectar), y “ruidos” (estímulos que no son objetivo de detección) que se presentarán consecutivamente, según las condiciones de evaluación.

Para comprender los resultados de investigaciones sobre atención sostenida es necesario aclarar ciertos conceptos. Existen tres dimensiones de desempeño, que son: *nivel de atención sostenida*, el cual se refiere al nivel total de desempeño en la detección; *disminución de la atención sostenida*, lo que se entiende como la declinación en el estado vigilante a través del tiempo; y *disminución de la sensibilidad*, la cual involucra una declinación en la capacidad perceptual del observador para distinguir entre señal y ruido. Del estudio de dichas dimensiones se derivan los resultados que se obtienen en las

pruebas: tasa de éxitos, errores de omisión, errores de comisión, índice de detección de señal o sensibilidad (d' o A) y criterio de respuesta (β) (12); los dos últimos son los de mayor uso en la literatura científica.

La *sensibilidad* se refiere a la capacidad del individuo para discriminar señal de ruido; así, entonces, un individuo con alta sensibilidad tendrá una alta tasa de éxitos para detectar señales, pocas omisiones y pocas detecciones erradas o comisiones. El *criterio de respuesta*, por su parte, mide la cantidad de evidencia perceptual que el sujeto requiere para decidir si un estímulo es una señal (13).

La prueba más utilizada en investigación clínica de la esquizofrenia es la Prueba de Desempeño Continuo (CPT, por sus siglas en inglés: *Continuous Performance Test*) (14), que tiene diferentes versiones; entre las más usadas se encuentran: CPT-X (el estímulo de señal es la letra X); CPT-AX (el estímulo de señal es toda letra X precedida por una letra A); CPT de pares idénticos (CPT-IP, por sus siglas en inglés: *Continuous Performance Test, Identical Pairs*), que requiere la identificación de pares de estímulos idénticos y tiene una carga de memoria de trabajo; CPT de Estímulo Degradado (DS-CPT, por sus siglas en inglés: *Degraded Stimulus Continuous Performance Test*), en la cual todos los estímulos son borrosos, lo que aumenta la carga de la tarea (3,8,15-19).

El uso de diversas versiones del CPT limita la comparación de

resultados, lo que ha motivado el desarrollo de nuevas pruebas, como la Prueba de Atención Sostenida a la Respuesta (SART, por sus siglas en inglés) (13).

Esquizofrenia y atención sostenida

El estudio de la atención sostenida en pacientes con esquizofrenia se inició durante la década de 1960, con los hallazgos de la investigación de Orzack y Kornetsky, quienes compararon a 16 sujetos con esquizofrenia y hospitalización crónica, a 29 con dependencia crónica del alcohol y a 13 controles sanos. Aplicaron la prueba del CPT-X y encontraron una tasa de éxito menor en sujetos con esquizofrenia, en comparación con los otros dos grupos, sin haber diferencia entre estos dos. Existen varias limitaciones en dicho estudio, como la no medición de la dosis de medicamentos y diferencias considerables entre los grupos de comparación (20).

Los estudios desarrollados con posterioridad han tenido resultados similares. Un estudio realizado por Chan *et al.*, con el objetivo de validar la escala SART, comparó a 51 sujetos con esquizofrenia hospitalizados con 51 controles sanos; se encontró que los sujetos con esquizofrenia tienen una sensibilidad en la prueba inferior a la de los controles sanos (12).

Otros estudios que han evaluado a poblaciones de sujetos con esquizo-

frenia para ensayos de medicamentos (21), o comparación con otros trastornos mentales (22), o durante la primera hospitalización (23,24), así como estudios de correlación psicopatológica (25), han corroborado la presencia de alteraciones en la atención sostenida durante la hospitalización en unidades o servicios de psiquiatría.

Atención sostenida en sujetos con esquizofrenia en remisión clínica

Wohlberg y Kornetsky evaluaron con el CPT-AX y una prueba de distracción con luz y sonido a 16 mujeres que habían estado hospitalizadas con diagnóstico de esquizofrenia 1 año antes de la evaluación, que estuvieran sin medicación y con remisión de síntomas, y a 20 mujeres sin antecedentes psiquiátricos. Encontraron una mayor tasa de errores de omisión y de comisión en las esquizofrénicas. A pesar de sus limitaciones, dichos hallazgos sugieren que la disfunción en la atención sostenida es una característica permanente en los pacientes con esquizofrenia, más que una condición transitoria o relacionada con fases de la enfermedad (26).

Los estudios realizados posteriormente a dicho estudio original han tenido resultados similares (14,16,27). Por ejemplo, un estudio realizado por Sponheim *et al.* encontró que al comparar a 23 sujetos con esquizofrenia en remisión de síntomas y 23 controles sanos, los

primeros presentaban una alteración en la sensibilidad (d') en la prueba de CPT-DS ($2,14$ vs. $2,74$; $p=0,01$) (28).

Atención sostenida durante el primer episodio psicótico

Hilti *et al.* compararon el desempeño en atención sostenida mediante la prueba de procesamiento rápido de información visual en 39 sujetos con primer episodio psicótico de esquizofrenia y 33 controles sanos, emparejados por edad, sexo y consumo de nicotina. Los sujetos con esquizofrenia mostraron un menor índice de sensibilidad (29).

En un metaanálisis realizado por Ventura *et al.*, al evaluar aquellas variables neurocognitivas relacionadas con el pronóstico en sujetos con esquizofrenia, se observó que en los estudios incluidos las alteraciones en la atención sostenida (especialmente, la sensibilidad en las diferentes versiones del CPT) se hallan presentes desde el inicio del trastorno (30). Tales hallazgos indican que hay una alteración de la atención sostenida no solo en sujetos con un curso crónico de esquizofrenia, sino también, en aquellos con un primer episodio psicótico.

Atención sostenida en esquizofrenia, en comparación con otros trastornos mentales

Cornblatt *et al.* compararon a 14 sujetos con esquizofrenia, a 17 con trastorno depresivo mayor y

a 28 controles normales, por medio de la CPT-IP. Encontraron que existen diferencias entre sujetos con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor. Por un lado, los sujetos con esquizofrenia presentaban disminución significativa de la sensibilidad en pruebas tanto de dígitos como de formas, y los depresivos mostraron únicamente disminución de la sensibilidad en la prueba de formas extrañas. Este patrón apoya la especificidad de dicho deterioro en el procesamiento de números en esquizofrenia, y, además, sugiere que existe un procesamiento diferencial entre estímulos verbales y espaciales en el trastorno depresivo (19).

En cuanto a sus diferencias con el trastorno bipolar (TAB) hay datos contradictorios. Liu *et al.* compararon a 41 sujetos con esquizofrenia, a 22 con trastorno depresivo mayor sin psicosis, a 22 con TAB sin psicosis y a 46 con TAB con psicosis. Utilizaron la CPT-DS, y encontraron que todos los grupos, excepto los sujetos con trastorno depresivo mayor, tuvieron un menor rendimiento, en comparación con los controles sanos. Los individuos con esquizofrenia presentaron los peores desempeños, con una diferencia significativa respecto a los demás grupos. Además, encontraron que quienes tenían TAB mostraron mejoría en el desempeño relacionado con mejoría clínica, fenómeno que no fue observado en los esquizofrénicos (22).

Estas diferencias fueron confirmadas por Bozikas *et al.* Ellos en-

contraron, al comparar a 29 sujetos ambulatorios con esquizofrenia, a 19 con TAB en remisión y a 30 controles sanos, mediante la prueba CPT, que aquellos con esquizofrenia tuvieron un significativo peor desempeño en la prueba, en comparación con los controles sanos y los sujetos con TAB, y no hallaron diferencias entre estos 2 últimos (31).

Por el contrario, en un estudio de casos y controles Addington y Addington compararon a 59 sujetos con esquizofrenia estables, a 40 ambulatorios con TAB y a 40 controles sanos, usando la prueba DS-CPT-DS, y encontraron diferencias en el desempeño de la prueba entre sujetos con esquizofrenia y controles sanos, pero no con quienes tenían TAB: estos tuvieron un desempeño intermedio entre aquellos con esquizofrenia y los controles sanos, sin presentar diferencias con ninguno de los 2 grupos (32).

Los mencionados hallazgos, aunque contradictorios, pueden explicarse por las limitaciones en la metodología de los estudios y las poblaciones reclutadas: por ejemplo, dentro de la investigación de Addington y Addington se encontró que los individuos con TAB tipo I reclutados en su estudio eran referidos de servicios de alto nivel de complejidad, con un mayor tiempo y severidad de su enfermedad (22,33). Ello pudo limitar el desempeño de estos pacientes en el DS-CPT, pues se reconoce una relación entre el tiempo y la severidad del trastorno con el desempeño (31).

Asociación de la atención sostenida con síntomas de esquizofrenia

En cuanto a la relación entre la esquizofrenia y sus síntomas, hay estudios que sugieren correlación entre la atención sostenida y algunos de ellos. En el estudio de Orzack se evidenció que el subgrupo de sujetos con síntomas paranoides (44%) era responsable de las diferencias encontradas, si bien el hallazgo no fue estadísticamente significativo (20). Tal estudio fue el primero en sugerir que las alteraciones en atención pueden depender de un tipo clínico de esquizofrenia.

Cornblatt *et al.*, tomando en cuenta la distinción, propuesta por Crow (34), de la esquizofrenia en síndrome *positivo* y *negativo*, compararon a 16 sujetos con esquizofrenia, a 17 con trastorno depresivo mayor y a 31 controles normales, mediante la prueba de sobrecarga de información. El estudio mostró que los sujetos con esquizofrenia presentaron un menor desempeño en las pruebas de distracción y de sobrecarga, en comparación con los otros 2 grupos. A su vez, había una correlación entre la presencia de síntomas positivos y fallas en las pruebas de distracción, y síntomas negativos y fallas en la prueba de sobrecarga, lo cual sugiere que presentan un mayor compromiso intelectual (25).

Se han generado datos posteriores a estas investigaciones que soportan una diferencia en disfun-

ción en la atención sostenida y la sintomatología. La mayor parte de estos han intentado correlacionar los puntajes en las escalas de síntomas positivos, negativos y distorsiones del pensamiento con los puntajes en las pruebas de atención sostenida.

En el estudio de Addington y Addington se evidenció, al medir los síntomas mediante la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés), que a menor valor de sensibilidad en el CPT mayor puntaje de síntomas negativos y positivos, con una correlación de -0,38 y -0,20, respectivamente (32).

Otro estudio, de Cohen *et al.*, evaluó un grupo de 19 sujetos con esquizofrenia libres de medicamentos y 41 controles sanos, y se halló que existía una correlación negativa ($r=-0,20$) entre el índice de sensibilidad del CPT y los síntomas negativos medidos con la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS, por sus siglas en inglés) (35).

Un metaanálisis realizado por Nieuwneutein *et al.* comparó la sensibilidad en el CPT con la presencia de síntomas negativos, positivos, desorganizados y distorsión de la realidad. Para la evaluación de síntomas negativos se evidenció una correlación de -0,31 con respecto a alteraciones del índice de sensibilidad del CPT. No había correlación con otros grupos de síntomas. Este metaanálisis tiene algunas limitaciones, como la presencia de heterogeneidad en la evaluación de los síntomas y una considerable diferencia entre

las pruebas de CPT aplicadas en los estudios (13).

O'Gráda *et al.*, utilizando la SART, la Escala Modificada para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS, por sus siglas en inglés) y la SANS, en un grupo de 141 sujetos con diagnósticos del espectro de la esquizofrenia, mostraron una correlación de 0,36 entre la presencia de síntomas negativos y el tiempo de respuesta en el CPT, lo que no se evidenció con síntomas desorganizados ni positivos (16).

Estas investigaciones muestran una correlación significativa entre la presencia de síntomas negativos y alteraciones de la atención sostenida, incluso en fases de estabilidad clínica.

Atención sostenida y antipsicóticos

Un aspecto que ha llamado la atención de los investigadores es el posible efecto que puede generar el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación en las disfunciones en la atención sostenida. Las primeras investigaciones hallaron un efecto positivo del uso de antipsicóticos y mejoría en el desempeño del CPT, así como mejoría global de síntomas (36,37). Dichos estudios utilizaban mediciones “antes y después” en los mismos pacientes,

lo cual puede estar sesgado por el efecto de aprendizaje en la realización de la prueba y el efecto estadístico de regresión a la media en las puntuaciones de los sujetos evaluados, por lo cual se debe proceder con cautela en la interpretación de sus resultados⁴.

Otras investigaciones longitudinales fallaron en encontrar asociación entre la valoración inicial y posterior al tratamiento con el CPT, el uso de medicamentos y la mejoría clínica (38,39).

Un ensayo clínico doble ciego realizado por Liu *et al.* evaluó la efectividad del haloperidol, en comparación con la risperidona, para la mejoría de la atención sostenida en pacientes con esquizofrenia. Tomaron en cuenta a 59 sujetos, a quienes aplicaron el DS-CPT previo al inicio del tratamiento y a las 12 semanas de este. En dicho estudio se evidenció una mejoría global de síntomas positivos y negativos en los sujetos investigados, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la valoración basal del DS-CPT y la valoración al finalizar el tratamiento al comparar ambos grupos de tratamiento (21).

Por el contrario, McGurk *et al.*, en un seguimiento a sujetos con esquizofrenia, en tratamiento con olanzapina, no hallaron mejoría en

⁴ La regresión a la media es la tendencia de una medición extrema a presentarse más cercana a la media en una segunda medición. Por ejemplo, los pacientes que presentan valores extremos en una medición (aparecen como enfermos) tenderán a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes.

la CPT-DS a las 6 semanas de tratamiento, pero sí a los 6 meses, lo que podría indicar una mejoría lenta en dicha función cognoscitiva (40). Esto contradice los hallazgos de Liu *et al.*, cuyos resultados bien podrían deberse al corto periodo de seguimiento y evaluación de los pacientes.

La variabilidad en la metodología de los estudios de los efectos de antipsicóticos típicos y atípicos en la atención sostenida en pacientes con esquizofrenia podría explicar las diferencias en los resultados de los estudios; por tanto, se debe interpretar con cautela el efecto de dichos medicamentos en esta variable neuropsicológica, y se hace necesario desarrollar nuevos estudios, con un mayor tiempo de observación y una metodología apropiada, para obtener resultados más confiables y válidos (13).

Atención sostenida en familiares de sujetos con esquizofrenia

Como se ha discutido previamente, es posible considerar dicha función cognoscitiva como un marcador de vulnerabilidad en la esquizofrenia. Esto da la posibilidad de que tales alteraciones se encuentren antes de la presentación de los síntomas de la enfermedad, y tengan, también, una mayor incidencia en poblaciones de alto riesgo para esquizofrenia, lo cual ya ha sido descrito para otras funciones neurocognoscitivas (41,42).

Grove *et al.* compararon a 17 sujetos con esquizofrenia, a 61 fami-

liares en primer grado de consanguinidad no afectados y a 18 controles sanos, mediante la prueba de CPT-DS. Así mostraron que los sujetos con esquizofrenia presentaban el peor desempeño en la sensibilidad de la prueba, y que había una diferencia significativa entre el desempeño de los familiares y los controles (43). Estos hallazgos han sido corroborados por otras investigaciones y en diferentes poblaciones (44).

Un metaanálisis reciente realizado por Snitz *et al.*, al analizar diversas variables neurocognoscitivas en familiares de pacientes con esquizofrenia y controles sanos, demostró que el desempeño en el índice de sensibilidad, los errores por comisión y los errores por omisión en el CPT son menores en los familiares que en los controles, con un tamaño moderado del efecto después de realizar ajustes por escolaridad, sexo y otras variables de confusión (9).

Se ha propuesto, también, que la posible cosegregación de alteraciones en atención sostenida y esquizofrenia podría correlacionarse con una mayor incidencia de trastornos del espectro de la esquizofrenia en familiares de primer grado de consanguinidad. Grove encontró que una baja sensibilidad en el DS-CPT se correlaciona con características esquizotípicas en familiares (43).

Adicionalmente a lo anterior, Chen *et al.* hallaron que en los familiares existe una asociación entre un índice bajo de sensibilidad en la DS-CPT y los hallazgos en la sección

de esquizotipia de la Entrevista Diagnóstica Estudios Genéticos (DIGS, por sus siglas en inglés: *Diagnostic Interview for Genetic Studies*); específicamente, en cuanto a factores de disfunción interpersonal (45).

Nuechterlein *et al.*, en un reanálisis de la información del estudio de las familias de la Universidad de California de Los Ángeles, mostraron cómo a mayor puntuación en el factor apariencia o comportamiento excéntrico de la esquizotipia, menor desempeño en el DS-CPT, pero no encontraron correlación con otros componentes, como pensamiento desorganizado o trastornos perceptivos (46).

En los estudios de seguimiento a largo plazo en poblaciones de riesgo se encuentran más hallazgos con respecto a esta posible cosegregación de las alteraciones en la atención selectiva con la esquizofrenia. Investigadores del *New York High-Risk Project* reclutaron a participantes durante la década de 1970, e hicieron un seguimiento hasta la edad de 20 años o más en estos sujetos. Estos autores han reportado que el índice de desviación atencional (construido a partir de 8 índices de la prueba del CPT, 5 de la prueba del campo de atención [ATS] y 2 de la subprueba de campo de dígitos de la prueba de inteligencia de Weschler para niños), es una variable explicativa importante en el modelo etiológico de disfunción social, anhedonia, falta de empatía e inseguridad social en la población de hijos de padres con esquizofrenia (47-49).

El hallazgo de estas desviaciones tempranas en la atención hace surgir la duda con respecto a que dichos cambios estuviesen mostrando alteraciones tempranas y anormalidades que puedan predecir el desarrollo ulterior de la esquizofrenia; sin embargo, no todos los estudios de seguimiento han encontrado tal asociación en poblaciones de alto riesgo (50).

Algunos investigadores han medido la heredabilidad en sujetos sanos de la atención sostenida, la cual se ha calculado en 0,39 para la condición verbal de la prueba y en 0,49 para la condición espacial de esta. En familias de pacientes con esquizofrenia dicha heredabilidad se ha calculado en 0,48-0,62 (40,46).

Discusión

El estudio de variables neurocognoscitivas en la esquizofrenia no es reciente: desde las descripciones iniciales de la enfermedad se mencionan estas características; sin embargo, no es sino hasta finales del siglo XX cuando se reconoce el posible papel de dichas alteraciones en la comprensión de la etiología, la fisiopatología y el tratamiento del trastorno.

La atención ha sido una de las variables neurocognoscitivas que más interés ha generado. Recientemente la atención sostenida, una dimensión del constructo general de la atención, ha mostrado relación con la clínica, el curso, el pronóstico y la rehabilitación de la esquizofrenia.

Esto ha planteado la posibilidad de que sea considerada como un posible blanco terapéutico.

En Estados Unidos se ha desarrollado desde el primer decenio del siglo XXI la National Institute of Mental Health Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (NIMH-MATRICS), cuyo objetivo es desarrollar y estandarizar pruebas psicométricas para la evaluación de variables cognoscitivas, como la atención sostenida, en sujetos con esquizofrenia, así como dar los fundamentos para estudiar dichas variables en ensayos clínicos farmacológicos y no farmacológicos (51,52). Esto posibilitará el ingreso de nuevas moléculas, la evaluación de las ya existentes con esta perspectiva o el desarrollo de estrategias terapéuticas, como la remediación cognitiva, en el tratamiento de la esquizofrenia (53).

La atención sostenida es un rasgo estable en el curso de la esquizofrenia; incluso, se halla presente previamente a la aparición del primer cuadro psicótico, y no remite durante las fases de remisión clínica. Más aún, está presente en familiares en quienes no se halla el fenotipo clínico; es decir, no se tienen criterios para el diagnóstico con base en las clasificaciones actuales. Ello le permite ser un candidato para el estudio de endofenotipos neurocognitivos en la esquizofrenia, y estudiarlo con el objetivo de mejorar la comprensión de la genética, etiología y fisiopatología del trastorno.

Los endofenotipos se han considerado como marcadores que podrían ser más válidos y mejores indicadores de los cambios genéticos presentes en las enfermedades complejas que el trastorno completo; en este caso, la esquizofrenia (10).

Para determinar que una característica corresponde a un endofenotipo se requiere que cumpla con los siguientes criterios: 1) Debe mostrar asociación a la enfermedad; 2) Debe ser heredable; 3) Debe ser independiente del estado clínico; 4) En las familias el endofenotipo y la enfermedad deben cosegregarse; y 5) El endofenotipo debe ser encontrado en familiares en una tasa mayor, en comparación con la población general (54).

La evidencia expuesta sugiere que la atención sostenida cumple con las características suficientes para poder considerarse como un buen candidato de endofenotipo neurocognoscitivo en esquizofrenia.

Conclusiones

La atención sostenida se encuentra alterada en los sujetos con esquizofrenia, quienes muestran un peor desempeño en esta, en comparación con sujetos sanos, con trastorno depresivo mayor o con trastorno bipolar.

No hay, hasta el momento, evidencia suficiente para determinar un efecto terapéutico de los fármacos disponibles.

Los familiares en primer grado de consanguinidad presentan también alteraciones, lo que, junto a las características clínicas del trastorno, la sugieren como un candidato endofenotípico de la esquizofrenia.

Es necesario desarrollar más investigaciones para conocer mejor los mecanismos genéticos, etiológicos y fisiopatológicos en el desarrollo de las alteraciones en la atención sostenida en la esquizofrenia.

Referencias

1. Leclercq M, Zimmermann P. Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation. 1st ed. New York: Psychology Press; 2002.
2. Horton AMN, Wedding D. The neuropsychology handbook. 3rd ed. New York: Springer Publisher Company; 2007.
3. Luck SJ, Gold JM. The construct of attention in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2008;64:34-9.
4. Stirling J. Introducing neuropsychology. New York: Psychology Press; 2002.
5. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? Neuropsychol Rev. 2009;19:365-84.
6. Kraepelin E. Clinical psychiatry: a text-book for students and physicians. New York, London: The Macmillan Company; 1912.
7. Bleuler E. Demencia precoz: el grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Hormé; 1960.
8. Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, et al. Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. Schizophr Res. 2007;95:76-85.
9. Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. Schizophr Bull. 2006;32:179-94.
10. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. Schizophr Bull. 2007;33:49-68.
11. Mackworth NH. Effects of heat on wireless telegraphy operators hearing and recording Morse messages. Br J Ind Med. 1946;31:43-58.
12. Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, et al. A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. Clin Neuropsychol. 2004;18:114-21.
13. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. J Psychiatr Res. 2001;35:119-25.
14. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. Psychiatr Res. 2009;169:220-8.
15. Liu SK, Hwu HG, Chen WJ. Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. Schizophr Res. 1997;25:211-9.
16. O'Gráda C, Barry S, McGlade N, et al. Does the ability to sustain attention underlie symptom severity in schizophrenia? Schizophr Res. 2009;107:319-23.
17. Greene CM, Braet W, Johnson K, et al. Imaging the genetics of executive function. Biol Psychol. 2008;79:30-42.
18. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, et al. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. Psychiatr Res. 1988;26:223-38.
19. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. Psychiatr Res. 1989;29:65-85.
20. Orzack MH, Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1966;14:323-6.

21. Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, et al. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:311-9.
22. Liu SK, Chiu C-H, Chang C-J, et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatr*. 2002;159:975-82.
23. Wang Q, Chan R, Sun J, et al. Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: a study of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophr Res*. 2007;89:293-8.
24. González-Blanch C, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, et al. Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: timing and patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:364-71.
25. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, et al. Positive and negative schizophrenic symptoms, attention, and information processing. *Schizophr Bull*. 1985;11:397-408.
26. Wohlberg GW, Kornetsky C. Sustained attention in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiatr*. 1973;28:533-7.
27. Mass R, Wolf K, Wagner M, et al. Differential sustained attention/vigilance changes over time in schizophrenics and controls during a degraded stimulus Continuous Performance Test. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*. 2000;250:24-30.
28. Sponheim SR, McGuire K, Stanwyck JJ. Neural anomalies during sustained attention in first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Biol Psychiatr*. 2006;60:242-52.
29. Hilti CC, Delko T, Orosz AT, et al. Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*. 2010;61:79-86.
30. Ventura J, Hellermann GS, Thamés AD, et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;113:189-99.
31. Bozikas VP, Andreou C, Giannakou M, et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2005;78:225-33.
32. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 1997;23:197-204.
33. Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*. 2004;254:61-8.
34. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ*. 1980;280:66-8.
35. Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, et al. Abnormalities in the distributed network of sustained attention predict neuroleptic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19:36-47.
36. Spohn HE, Lacoursiere RB, Thompson K, et al. Phenothiazine effects on psychological and psychophysiological dysfunction in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatr*. 1977;34:633-44.
37. Orzack MH, Kornetsky C, Freeman H. The effects of daily administration of carphenazine on attention in the schizophrenic patient. *Psychopharmacologia*. 1967;11:31-8.
38. Erickson WD, Yellin AM, Hopwood JH, et al. The effects of neuroleptics on attention in adolescent schizophrenics. *Biol Psychiatr*. 1984;19:745-53.
39. Epstein JI, Keefe RS, Roitman SL, et al. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biol Psychiatr*. 1996;39:902-5.
40. McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, et al. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *Med Gen Med*. 2004;6:27.
41. Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, et al. The New York High-Risk Project. Prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatr*. 1997;54:1096-102.

42. Groom MJ, Jackson GM, Calton TG, et al. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparison with ADHD. *Schizophr Res.* 2008;99:85-95.
43. Grove WM, Lebow BS, Clementz B, et al. Familial prevalence and coaggregation of schizotypal indicators: a multitrait family study. *J Abnorm Psychol.* 1991;100:115-21.
44. Mirsky AF, Yardley SL, Jones BP, et al. Analysis of the attention deficit in schizophrenia: a study of patients and their relatives in Ireland. *J Psychiatr Res.* 1995;29:23-42.
45. Chen WJ, Liu SK, Chang CJ, et al. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatr.* 1998;155:1214-20.
46. Nuechterlein KH, Asarnow RF, Subotnik KL, et al. The structure of schizotypy: relationships between neurocognitive and personality disorder features in relatives of schizophrenic patients in the UCLA Family Study. *Schizophr Res.* 2002;54:121-30.
47. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatr.* 2000;157:1416-22.
48. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B, Rock D, et al. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr Bull.* 1993;19:141-53.
49. Freedman LR, Rock D, Roberts S, et al. The New York High-Risk Project: attention, anhedonia and social outcome. *Schizophr Res.* 1998;30:1-9.
50. Cosway R, Byrne M, Clafferty R, et al. Sustained attention in young people at high risk for schizophrenia. *Psychol Med.* 2002;32:277-86.
51. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatr.* 2008;165:203-13.
52. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatr.* 2008;165:214-20.
53. Wykes T, Huddy V, Cellard C, et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatr.* 2011;2011:1-14.
54. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatr.* 2003;160:636-45.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 9 de septiembre de 2011

Aceptado para publicación: 10 de noviembre de 2011

Correspondencia

Jenny García Valencia

Universidad de Antioquia

Edificio Manuel Uribe Ángel, tercer piso

Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia

Carrera 51 D No. 62-29

Medellín, Colombia

jegava@gmail.com