

Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

Manuel Sánchez Pérez¹, Juan Carlos Cejudo Bolívar² y Antonio Monllau Martínez³

¹Coordinador del Área de Psiquiatría Geriátrica y Sociosanitaria. Hospital Sagrat Cor. Martorell (Barcelona).

²Neuropsicólogo. Área Sociosanitaria. Unidad de Demencias. Hospital Sagrat Cor. Martorell (Barcelona).

³Geriatra. Hospital de Día Pins d'Or. Sant Feliu de Llobregat. Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental.

Resumen

Los pacientes esquizofrénicos crónicos institucionalizados presentan a veces un importante deterioro cognitivo. El objetivo de este estudio en curso es determinar el diagnóstico adicional de demencia en estos pacientes mediante técnicas de imagen de placas de amiloide con tomografía por emisión de positrones. En esta primera parte del trabajo se muestran los resultados de la valoración cognitiva frente a pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2009;43:32-37)

Palabras clave: esquizofrenia, demencia, diagnóstico diferencial, PET, amiloide.

Abstract

It is well established that institutionalized schizophrenic patients sometimes show marked cognitive deficits. The aim of this study in course is to determine an additional diagnosis of dementia in these patients with amyloid plaque PET imaging. This is the first outcome of cognitive profiles in this patients versus the Alzheimer's and control group.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2009;43:32-37)

Keywords: schizophrenia, dementia, differential diagnosis, PET, amyloid plaques.

Introducción

La relación entre las enfermedades mentales y diversas alteraciones cognitivas, incluida la demencia, es una observación clínica común. En todos los trastornos mentales se han descrito diversas alteraciones neuropsicológicas. Las quejas subjetivas de memoria son muy frecuentes. El uso de psicofármacos se relaciona frecuentemente con problemas mnésicos. Los trastornos afectivos y las psicosis crónicas en pacientes ancianos a menudo requieren realizar un diagnóstico diferencial con la demencia. En este sentido, se deben distinguir la demencia relacionada con el alcohol¹ y los

trastornos cognitivos relacionados con el trastorno afectivo bipolar², entre otros. Estudios neuroanatomopatológicos de enfermos crónicos envejecidos con esquizofrenia muestran una elevada prevalencia de las lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer³.

Varios estudios han comparado el perfil de rendimiento cognitivo de los pacientes de edad avanzada con esquizofrenia, tanto de inicio precoz como tardío, con el deterioro observado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. A principios de los años noventa se describió una alta prevalencia de las lesiones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer en estudios anatomoclínicos *post mortem* de pacientes con esquizofrenia⁴. Posteriormente, estudios longitudinales comparativos de pacientes con esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer han mostrado que los pacientes con esta última tienen un declive cognitivo con una

Recibido para su publicación: 18 de diciembre de 2008.

Aceptado para su publicación: 12 de marzo de 2009.

Correspondencia: M. Sánchez Pérez.

E-mail: msperez@telefonica.net

Sánchez Pérez M et al. Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

evolución más rápida que los pacientes mayores con esquizofrenia sin enfermedad de Alzheimer, sobre todo en la memoria diferida. También observaron que los resultados anatomopatológicos descritos de estos estudios eran muy diferentes de los descritos inicialmente. Más recientemente se ha observado que los pacientes esquizofrénicos mayores con deterioro cognitivo no presentan las lesiones típicas de la enfermedad de Alzheimer, por lo que el deterioro cognitivo en estos pacientes, de edad avanzada con esquizofrenia y de larga evolución no debe atribuirse a una demencia degenerativa. En estudios *post mortem* se han hallado alteraciones neuropatológicas de tipo Alzheimer en aproximadamente el 10%⁵.

En estudios de neuroimagen funcional realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer se han observado anomalías en el metabolismo cerebral de la glucosa, en la tomografía por emisión de positrones (PET) con perfusión de ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG) y en la perfusión con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), estableciéndose anomalías en las regiones temporoparietales y frontales, sobre todo demostrativas en la PET-FDG⁶. Recientemente se ha introducido el estudio de marcadores de las placas de amiloide con técnicas *in vivo* mediante PET, como el derivado del naftiletilideno ([¹⁸F]FDDNP) o el derivado de la tioflavina-T ([¹¹C]-6-OH-BTA-1), conocido como Pittsburg Compound-B (PiB)⁷. Estudios *post mortem* indican que estos marcadores expresan la presencia de amiloide y no otras anomalías como las denominadas taupatías⁸.

Basándonos en los datos histopatológicos *post mortem* postulamos que no encontraríamos un depósito de placas amiloideas en los pacientes esquizofrénicos envejecidos, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Objetivos

El principal objetivo primario del presente trabajo era evaluar si los pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo y esquizofrenia podían ser diferencia-

dos de los que además tenían enfermedad de Alzheimer usando técnicas de imagen de amiloide como la PET-FDG. Como objetivo secundario establecimos la correlación entre imágenes de PET sobre FDG y los depósitos de betaamiloide marcados mediante FDDG en PET como elemento de ayuda en el diagnóstico diferencial entre deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia en ancianos y el de enfermedad de Alzheimer en ancianos con esquizofrenia.

Material y métodos

Individuos

Un total de 60 individuos (15 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, 22 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer y 23 individuos de control apareados por características sociodemográficas similares) participaron en el estudio. Los pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer procedían de la Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo del Hospital Sagrat Cor de Martorell, en Barcelona, y cumplían criterios de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Los individuos de control eran, en su mayoría, cuidadores/informadores de los pacientes de esta unidad específica. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia procedían de la unidad de internación psiquiátrica del mismo hospital con el diagnóstico de esquizofrenia, según criterios de la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV).

Instrumentos

Exploración neuropsicológica

Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S) en su forma 1 de las paralelas: se trata de una prueba cognitiva de cribado que incluye cinco subtest (memoria, fluidez verbal y atención visuoespacial principalmente). No se siguió baremación en nuestro

Sánchez Pérez M et al. Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

medio, ya que es una prueba validada y normalizada en población más joven que la del presente estudio, pero diseñada para trastornos psiquiátricos y de gran importancia para ello⁹.

Mini-Mental State Examination (MMSE): es un test de cribado cognitivo utilizado en el ámbito de demencias, considerado el patrón de referencia¹⁰. Los participantes fueron evaluados según baremación en nuestro medio.

Batería Neuropsicológica Básica-Demencia (BNB-D): es una batería de evaluación neuropsicológica que valora cinco áreas importantes en el deterioro cognitivo (orientación, lenguaje, memoria, praxis, gnosis y función ejecutiva). Las puntuaciones directas obtenidas, entre 0 y 201 puntos, se normalizaron según baremación en nuestro medio mediante notas T¹¹.

Test Z-Cog: se trata de un test para evaluar la velocidad de procesamiento y la disimetría cognitiva. Esta prueba, que mide la velocidad media de la tarea propuesta (sincronización de imaginación espacial), ha sido recientemente creada y validada en nuestro medio¹².

Test TMT (forma A): se trata de un test que valora la atención/concentración y se utiliza como parte de la valoración en capacidades ejecutivas. Se ha incluido en la batería BNB-D y tiene en cuenta puntuaciones directas de tiempo y número de errores.

Pruebas de neuroimagen

PET-FDG: todos los participantes recibieron una inyección con el trazador 370 MBq (¹⁸F-FDG) en reposo con los ojos cerrados. Los individuos se colocaron con la cabeza paralela a la línea cantomeatal en la plataforma de exploración (*gantry*). Se recogieron las imágenes de PET a los 30 minutos de la inyección usando un escáner Siemens ECAT HR+PET. Las imágenes se adquirieron con el modelo 3D con un campo total axial de 15,5 cm, siguiendo el procedimiento descrito por Diehl en 2004. Se esperaba encontrar en los pacientes con enfermedad de Alzheimer un hipometabolismo en áreas corticales, especialmente en zonas ventromediales de los lóbulos temporales, así como en la corteza cingular y, según el estado cronoevolutivo de la

enfermedad, en otras áreas corticales, de forma más extensa. De forma contraria y teniendo en cuenta otros estudios¹³, esperábamos encontrar en los pacientes con esquizofrenia un hipermetabolismo en ganglios basales y amígdala.

[¹⁸F]FDDNP: todos los individuos recibieron una inyección con trazador 2-(1-{6-[(2-[¹⁸F]fluoroetil-(metil)amino]-2-naftil}etilideno) malononitrilo en reposo con los ojos cerrados. Los pacientes se colocaron con la cabeza paralela a la línea cantomeatal en la plataforma de exploración (*gantry*). Se recogieron las imágenes con intervalos cortos, aunque con un período mayor de adquisición total y siguiendo el procedimiento descrito por Diehl en 2004. Se esperaba encontrar un mayor acoplamiento molecular, sobre todo de la parte medial de los lóbulos temporales, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, como se ha descrito en estudios anteriores, y en otras áreas corticales, especialmente parietales y frontales, según la evolución de la enfermedad¹⁴.

Resultados

En este trabajo se presentan los resultados de la primera parte del estudio, en el que se valoraron cognitivamente los tres grupos mediante las pruebas descritas. En un primer nivel de análisis se muestran los valores de las variables sociodemográficas de los diferentes grupos de estudio (tabla 1); el grupo de control presenta un valor en el MMSE estadísticamente superior a los otros dos grupos (U de Mann-Whitney = 12,2; p = 0,0021). Con respecto al sexo de los participantes, se aprecia que el grupo con esquizofrenia presenta un porcentaje mayor de mujeres que los otros dos grupos (c2: 4,83; p = 0,034).

En un segundo nivel de análisis se compararon los resultados de las diferentes pruebas cognitivas (agrupadas por áreas/funciones en: orientación, lenguaje, praxis, gnosis, memoria de aprendizaje, memoria diferida, memoria de reconocimiento y función ejecutiva) entre los grupos, como se muestra en la figura 1. El grupo de control mostró un mejor rendimiento en todos los subapartados cognitivos antes descritos (usan-

Sánchez Pérez M et al. Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

	Grupo con esquizofrenia N = 15 M/DE	Grupo de control N = 23 M/DE	Grupo con enfermedad de Alzheimer N = 22 M/DE
Mujeres (%)	84	64	62
MMSE	23,09 5,55	27,28 2,46	22,01 4,46
Edad	70,9 7,43	68,82 8,48	71,21 8,78
Escolaridad	5,8 3,11	6,1 3,49	5,6 3,21

Tabla 1. Datos sociodemográficos y resultados del MMSE según cada grupo de estudio

DE: desviación estándar; M: media; MMSE: Mini-Mental Status Examination (Folstein, 1975).

do la prueba no paramétrica para datos independientes de Krusal-Wallis con niveles de significación entre $p = 0,034$ y $p = 0,012$, según la prueba). Con respecto a la comparación entre el grupo con esquizofrenia y

el grupo con enfermedad de Alzheimer, sólo se hallaron diferencias significativas en la prueba de orientación (K-W: 3,42; $p = 0,032$) y en la prueba de memoria diferida (K-W: 2,62; $p = 0,041$), con un mejor rendimiento en el grupo con esquizofrenia para ambas pruebas.

Comentario

El deterioro cognitivo es una característica frecuente en la esquizofrenia. Está presente a lo largo de todo el curso de la enfermedad¹⁵, parece estabilizarse con el tiempo y a lo largo de diversos intervalos en el seguimiento de cada paciente¹⁶. También se han observado cambios en la función cognitiva asociados al envejecimiento, que se producen en la velocidad de procesamiento cognitivo, en general, y en una disminución de la eficacia de la memoria, en particular. Puesto que los pacientes con esquizofrenia obtienen puntuaciones por debajo de las esperadas para individuos normales en diferentes pruebas cognitivas¹⁷, la posibilidad de detectar el declive cognitivo con el envejecimiento se redu-

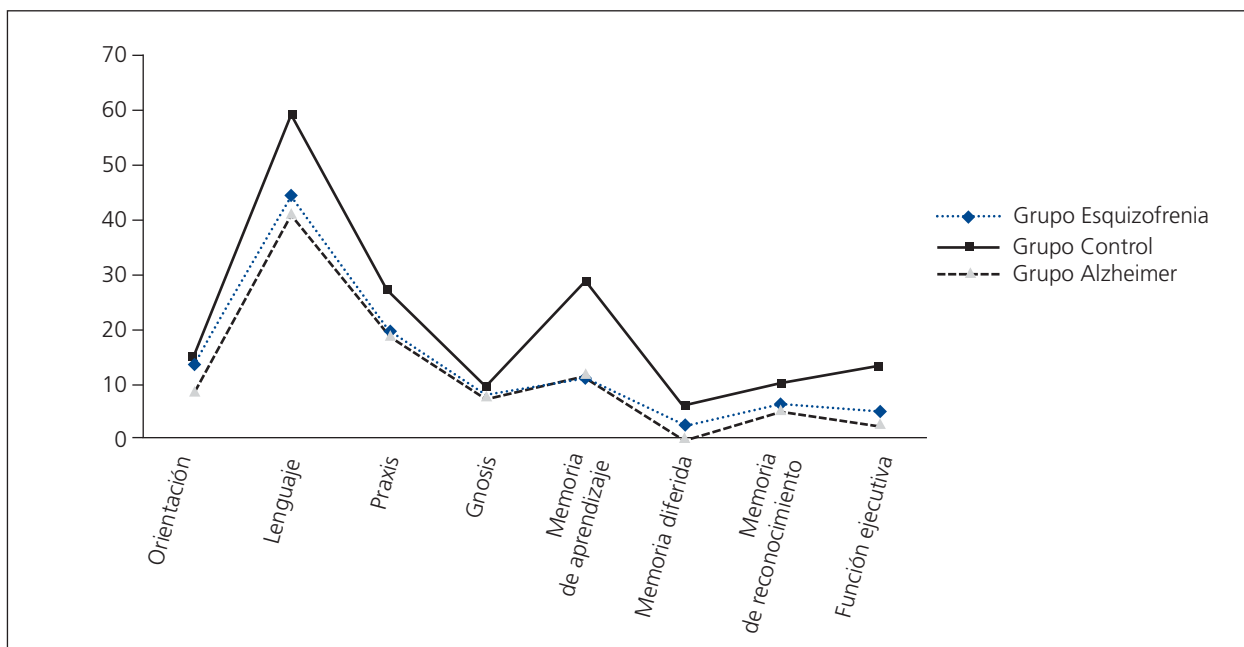


Figura 1. Rendimiento cognitivo según los diferentes grupos de estudio.

Sánchez Pérez M et al. Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

ce considerablemente debido al denominado «efecto suelo». Algunos estudios estiman que únicamente el 15% de los pacientes con esquizofrenia cumplen criterios clínicos para ser considerados dentro de la normalidad desde el punto de vista neuropsicológico¹⁸.

Los resultados de este estudio corresponden a la comparación del rendimiento cognitivo de tres grupos de estudio: el grupo de control tiene un rendimiento claramente superior a los demás; los grupos diagnosticados de enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia muestran rendimientos inferiores al grupo de control y similares entre sí, observándose pequeñas diferencias que se atribuyen al tamaño de la muestra. Destacamos este hallazgo ya que en nuestro estudio se ha observado que no es aplicable el diagnóstico diferencial a través del rendimiento cognitivo. Este aspecto es importante, ya que otros autores han constatado diferencias en el rendimiento cognitivo según áreas en la exploración neuropsicológica e incluso en la memoria semántica, lo que ha sido motivo de controversia¹⁹. Estas diferencias reflejan que el deterioro cognitivo que se observa en diferentes enfermedades psiquiátricas y en particular en la esquizofrenia es multidimensional y de gran variabilidad según los individuos, lo que hace que aspectos propios de la medida pierdan la capacidad de discriminación entre diagnósticos, mostrando únicamente el funcionamiento del individuo. En un futuro inmediato, otro tipo de pruebas, como los estudios de neuroimagen funcional, podrán ayudar a establecer la causa de esta variabilidad observada en las pruebas cognitivo-psicométricas.

En un segundo artículo proporcionaremos los resultados del estudio de los pacientes mediante pruebas de neuroimagen con PET metabólico y la determinación de betaamiloide y su posible relación.

Bibliografía

- Oslin DW, Cary MS. Alcohol-related Dementia. Validation of diagnostic criteria. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:441-7.
- Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord*. 2008;107:307-15.
- Roca M, Escanilla A, Monje A, Baño V, Planchat LM, Costa J, Haro J. Banco de tejidos neurológicos de Sant Joan de Déu. Serveis de Salut Mental para la investigación de la enfermedades mentales. La importancia de un programa de donación en vida. *Psiqu Biol*. 2008;15(3):73-9.
- Prohovnik I, Dwork AJ, Kaufman MA, Willson N. Alzheimer-type neuropathology in elderly shizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 1993;19:805-16.
- Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, et al. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998;24:325-41.
- Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. 2005 Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005;46:1625-32.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.
- Bacskaï BJ, Hickey GA, Skoch J, Kajdasz ST, Wang Y, Huang GF, et al. Four dimensional multiphoton imaging of brain entry, amyloid binding, and clearance of an amyloid-beta ligand in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:12462-7.
- Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Cuesta MJ, et al.; Spanish Working Group in Cognitive Function. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):139-48.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Cejudo JC, Badenas D, Torrealba E, Sánchez M, Monllau T. Validación y normalización de una batería breve para la evaluación cognitiva en demencia. BNB-D (Batería Neuropsicológica Básica-Demencia). *Neurología*. 2009 (en revisión).
- Torrealba E, Cejudo JC, García P. Test Z-Cog, valoración de la disimetría cognitiva. *Neurología*. 2009 (en revisión).
- Ben-Shachar D, Bonne O, Chisin R, Klein E, Lester H, Aharon-Peretz J, et al. Cerebral glucose utilization and platelet mitochondrial complex I activity in schizophrenia: a FDG-PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(4):807-13.
- Tolboom N, Yaqub M, Van der Flier WM, Boellaard R, Luurtsema G, Windhorst AD, et al. Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *J Nucl Med*. 2009;50(2):191-7.
- Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1993;16:295-312.

Sánchez Pérez M et al. Diagnóstico de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos mayores de 65 años: estudio neuropsicológico

16. Rund RB. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 1998; 24:425-32.
17. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptics naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:124-31.
18. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 1997;11(3): 437-46.
19. Doughty OJ, Done DJ, Lawrence VA, Al-Mousawi A, Ashaye K. Semantic memory impairment in schizophrenia – deficit in storage or access of knowledge. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):40-8.