

NEUROPSICOLOGÍA DEL FENOTIPO PARANOIDE



Inmaculada Ibáñez Casas
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS F.OLÓRIZ

Universidad de Granada
JUNIO 2011



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS “FEDERICO OLÓRIZ”

UNIVERSIDAD DE GRANADA

NEUROPSICOLOGÍA DEL FENOTIPO PARANOIDE

TESIS DOCTORAL

INMACULADA IBÁÑEZ CASAS

JUNIO 2011



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS “FEDERICO OLÓRIZ”

UNIVERSIDAD DE GRANADA

NEUROPSICOLOGÍA DEL FENOTIPO PARANOIDE

Memoria presentada por

Inmaculada Ibáñez Casas

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada

Dirigida por los Doctores

Jorge A. Cervilla Ballesteros

Miguel Pérez García

Junio de 2011



JORGE A. CERVILLA BALLESTEROS, Profesor Titular de la Universidad de Granada y MIGUEL PÉREZ GARCÍA, Catedrático de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta para aspirar al Grado de Doctor D^a. INMACULADA IBÁÑEZ CASAS, titulado: **NEUROPSICOLOGÍA DEL FENOTIPO PARANOIDE**, se ha realizado bajo su dirección, y reúne los requisitos académicos, formales y de calidad necesarios para que pueda ser defendido públicamente ante la Comisión que se constituya al efecto.

Granada, 20 de mayo de 2011

Jorge Cervilla Ballesteros

Miguel Pérez García

Inmaculada Ibáñez Casas

A Iván

A mis padres

Regardless of their expertise, the musicians need a competent conductor who will select the piece to play, make sure they start playing at the same time and stay on tempo, fade in the strings and then bring in the brass, and manage them as they interpret the music. Without an effective conductor, the symphony will not produce good music.

(Brown, 2007)

AGRADECIMIENTOS

Llegado este momento tan deseado y esperado, tengo el inmenso placer de transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible que mi trabajo llegue tan lejos.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, los doctores Jorge A. Cervilla y Miguel Pérez, su dedicación, su paciencia y su tiempo. Al Dr. Jorge Cervilla le agradezco su cariño y su confianza en mí desde el principio, ofreciéndome un puesto en CIBERSAM y dándome esta oportunidad de dedicarme a lo que hoy en día es mi trabajo, pero también mi pasión: la investigación. Al Dr. Miguel Pérez le agradezco que haya compartido conmigo sus grandes conocimientos sobre el área de la neuropsicología, rama que me fascina. Pero sobre todo, agradezco el buen humor con que siempre ha respondido a mis dudas, animándome en los momentos más difíciles. A la Dra. Blanca Gutiérrez le agradezco su cariño, sus consejos y su inestimable ayuda para que esta tesis haya llegado a buen puerto.

También, por supuesto, a Iván, que se ha llevado, con mucho, la peor parte de este trabajo y que siempre ha sido mi contrapeso cuando ha peligrado el equilibrio. Gracias por todo, sin tí no hubiera sido posible.

A mis padres, Carmen y José, que han hecho muchos sacrificios para que yo pueda llegar hasta aquí. Espero que se sientan tan orgullosos de mí como yo de ellos y que, de este modo, haya merecido la pena su esfuerzo. A mis hermanos y sus familias, y a mi Mana y su gran familia, porque sé que siempre están ahí. A Rosa M^a y Sindo, por quererme como a una hija. Y también a Jazz, por obligarme a parar para tomar impulso.

Agradezco a todos mis compañeros del grupo de investigación por esos pequeños y grandes momentos que hemos compartido a lo largo de estos tres años: a Rafa, Esther, Marga, Pilar, Vivi, Kitty, Ana, Ariadne, María, M^a Mar, Paulette y Danilo. Muchas gracias a todos. A Kitty, por ser mis manos y mis ojos en la Facultad de Medicina y por haber estado dispuesta siempre a echarme una mano. A Ana, por su simpatía, y por su ayuda con las gestiones administrativas. A mi querido Profesor Paco Torres, por sus sabios consejos y su cariño. A Pilar por preocuparse de mí como una mamá y estar ahí siempre que necesité a alguien que me escuchara y me diera buenos consejos. A Esther, por responder siempre con una sonrisa cuando la interrumpía en el laboratorio y por explicarme con infinita paciencia y grandes dotes didácticas todas mis dudas, cualquiera que fuera su naturaleza. A Vivi por transmitir esa alegría que lleva dentro. A Rafa le agradezco todo el tiempo que pasó conmigo enseñándome a utilizar las pruebas y protocolos utilizados en el presente trabajo. Gran parte de lo que sé respecto a la investigación en este ámbito, se lo debo a él. Pero sobre todo le agradezco su amistad, a pesar de la distancia. A Marga, por cuidarme como si fuera mi hermana mayor durante mi estancia en Londres y por sus consejos profesionales, académicos y personales. Tu opinión en todos estos ámbitos es muy valiosa para mí y espero que sigas regalándomela.

Agradezco al Profesor Pedro Femia que colaborara con los análisis estadísticos incluidos en la presente tesis, y que contestara con paciencia y cariño a todas mis dudas estadísticas. Y a Ana Marín por sus aclaraciones de última hora, que fueron de gran ayuda. Quiero también agradecer a Ana Gallego su colaboración en la corrección de algunas de las pruebas incluidas en este trabajo.

A todos mis Amigos, que, a lo largo de los años, han creído en mí más que yo misma. A Elda, que siempre está ahí para mí, a pesar de la distancia. Espero que agotemos las existencias de trinas, chokolatinas y todo lo demás durante los próximos años. También agradezco a Carolina su gran esfuerzo, precisamente en un momento tan especial de su vida, cuando me ayudó a revisar algunas partes del presente texto en su versión en inglés. Espero que Eva ya me haya perdonado el tiempo que su mamá pasó en esta ardua tarea. A Susana le agradezco su disposición para ayudarme con la corrección de algunas pruebas incluidas en esta tesis. A mis amigos del parque y vecinos, por animarme en todo momento y por recordarme lo importante que es desconectar de tanto en tanto: a Jose y Belén (+2), a Juanjo y Ana, a Marisa, M^a Carmen y Vicente, a Diana, a Rafa y especialmente, a Laura, a la que le agradezco enormemente su colaboración artística en el presente trabajo.

En Londres, quiero dar las gracias a Catherine Green, Elisabeth Kuipers, Daniel Freeman, Phillipa Garety, Juliana Onwumere, Susan Jolley, Miriam Fornells-Ambrojo, Karen Higgs y Jackie Sansom, por acogerme en el Institute of Psychiatry (IoP) con cariño y por darme la oportunidad de trabajar en un centro de referencia mundial. A mis compañeros de despacho en el IoP, Naomi, Steve, James, Claire y Lucy, por ayudarme en todo lo que necesité y también por darme la oportunidad de discutir con naturalidad nuestras diferencias culturales. A Iman y Hanna, por acogerme en su casa, y a M^a Jesús, a Conrad y Tina, a Úrsula, Inti, Katy y resto de compañeros por hacerme sentir como en casa.

A Enrique de Portugal, Josep M. Haro, Nieves González, Miriam Vilaplana, Judit Usall, Victoria del Amo, Covadonga Martínez y Victoria Villalta, por permitirme trabajar con estos valiosos datos sobre pacientes con trastorno delirante, y a la Fundación Andaluza Fondo de Formación y Empleo (FAFFE), y en especial a Gloria, Enrique, Agustín y Marta, por colaborar desinteresadamente en este proyecto, y permitirnos acceder a sus alumnos para incluirlos en el grupo control.

Por último, aunque no menos importante, quiero darle las gracias a todas y cada una de las personas que han participado en estos estudios, tanto pacientes como controles. Ellos nos han regalado su tiempo: preciado regalo.

A todos, GRACIAS.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido desarrollado gracias a las siguientes becas y ayudas que han aportado financiación total o parcial para los estudios presentados:

- Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) Instituto de Salud Carlos III. Director e Investigador Principal: Jorge A. Cervilla Ballesteros. Investigadora contratada: Inmaculada Ibáñez Casas
- Asociación de síndromes clínicos en psicosis con factores genéticos, infecciosos y ambientales (GENIMS). Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía. Nº Proyecto: P06-CTS-1686. Investigador Principal: Jorge A. Cervilla Ballesteros. Investigadora colaboradora: Inmaculada Ibáñez Casas
- Validación en población española de las Escalas de Pensamiento Paranoide de Green et al. (GPTS). Ayudas para Proyectos de Investigación de la Biblioteca de Instrumentos de Salud Mental y Discapacidad de CIBERSAM. Nº. Proyecto: BI11. Investigador Principal: Jorge A. Cervilla Ballesteros. Investigadora colaboradora: Inmaculada Ibáñez Casas
- Trastorno delirante: subtipos diagnósticos en función de aspectos clínicos y biológicos (DELIREMP). Fondo de Investigaciones Sanitarias. Nº Proyecto: PI021813. Co-investigador: Jorge A. Cervilla Ballesteros.
- Estudio comparativo entre Trastorno Delirante y Esquizofrenia: verificación empírica de sus patrones clínicos, cognitivos y genéticos. (PARAGNOUS) Fondo de Investigaciones Sanitarias. Nº Proyecto: PS09/01671. Investigador Principal: Jorge A. Cervilla Ballesteros. Investigadora colaboradora: Inmaculada Ibáñez Casas.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	1
Capítulo 1.- INTRODUCCIÓN	3
I.1.- INTRODUCCIÓN	
1.1. Prólogo	
1.2. Breve historia del trastorno delirante	
1.3. El concepto actual de trastorno delirante	
1.4. Epidemiología del trastorno delirante	
1.5. Teorías sobre los delirios	
1.5.1. Modelos neurofisiológicos	
1.5.2. Experiencias perceptuales anómalas	
1.5.3. Teoría de los dos factores	
1.5.4. Atención	
1.5.5. Procesos afectivos	
1.5.5.1. Ansiedad	
1.5.5.2. Depresión y autoestima	
1.5.6. Factores motivacionales	
1.5.7. Razonamiento	
1.5.7.1. Saltar a las conclusiones (JTC)	
1.5.7.2. Estilo atribucional	
1.5.7.3. Teoría de la mente (ToM)	
1.5.8. Aproximaciones evolutivas	
1.5.9. Modelos integradores de los delirios	
1.5.9.1. Modelo cognitivo de anticipación de la amenaza de los delirios persecutorios	
1.5.9.2. Integración de teorías motivacionales y de déficit del delirio	
1.5.9.3. Estructura cognitiva y afectiva de los delirios paranoides.	
1.6. Neuropsicología y trastorno delirante	
1.7. Aportaciones de la neuropsicología al estudio del trastorno delirante y del delirio.	
1.8. Integrando los modelos del delirio.	
Capítulo II.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	39
Capítulo III.- MATERIAL Y MÉTODOS	45
Capítulo IV.- RESULTADOS	51

IV.1.	REVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL DELIRIO	55
IV.2.	ESTUDIO 1 NEUROPSICOLOGÍA DE TRASTORNO DELIRANTE	59
IV.2.1.	LA NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE Y SU RELACIÓN CON LA SINTOMATOLOGÍA Y LA FUNCIONALIDAD PSICOSOCIAL	61
1.1.	Introducción	
1.2.	Material y Métodos	
1.2.1.	Sujetos	
1.2.2.	VARIABLES e instrumentos	
1.2.2.1.	Diagnóstico, sintomatología y funcionalidad en el trastorno delirante	
1.2.2.2.	Funcionamiento neuropsicológico	
1.2.3.	Análisis estadísticos	
1.2.3.1.	Estandarización de las puntuaciones en los test neuropsicológicos	
1.2.3.2.	Análisis factorial de síntomas de la PANSS	
1.2.3.3.	Comportamiento estadístico del funcionamiento neuropsicológico con los factores sintomáticos y el funcionamiento psicosocial	
1.2.3.4.	Análisis multivariados	
1.3.	Resultados	
1.3.1.	Características sociodemográficas y clínicas de la muestra	
1.3.2.	Trastorno delirante y funcionamiento neuropsicológico	
1.3.3.	Subtipos de trastorno delirante y funcionamiento neuropsicológico	
1.3.4.	Factores sintomáticos y funcionamiento neuropsicológico	
1.3.5.	Funcionalidad, funcionamiento neuropsicológico y sintomatología	
1.4.	Discusión	
1.4.1.	Trastorno delirante y función neuropsicológica	
1.4.2.	Sintomatología y función neuropsicológica	
1.4.3.	Funcionamiento neuropsicológico, sintomatología y funcionamiento psicosocial	
1.4.4.	Limitaciones e implicaciones	

IV.2.2.	FLEXIBILIDAD COGNITIVA, MEMORIA Y APRENDIZAJE EN EL TRASTORNO DELIRANTE: UN ESTUDIO CASO-CONTROL.	81
2.1.	Introducción	
2.2.	Material y Métodos	
2.2.1.	Diseño del estudio y muestra	
2.2.2.	Definición de casos y diagnóstico	
2.2.3.	Evaluación neuropsicológica	
2.2.4.	Otras variables	
2.2.5.	Análisis estadísticos	
2.3.	Resultados	
2.4.	Discusión	
2.4.1.	Hallazgos principales, fortalezas y limitaciones	
2.4.2.	Flexibilidad cognitiva	
2.4.3.	Memoria y aprendizaje	
2.5.	Conclusiones	
IV.3.	ESTUDIO 2: ASOCIACIONES ENTRE IDEACIÓN PARANOIDE Y FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL SANA	99
IV.3.1.	LA EVALUACIÓN DE LA IDEACIÓN DELIRANTE EN POBLACIÓN GENERAL: ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DEL GREEN ET AL. PARANOID THOUGHTS SCALES (GPTS-E)	101
1.1.	Introducción	
1.2.	Material y Métodos	
1.2.1.	Traducción y retro-traducción	
1.2.2.	Participantes	
1.2.3.	Instrumentos	
1.2.4.	Análisis estadísticos	
1.3.	Resultados	
1.3.1.	Homogeneidad de los grupos	
1.3.2.	Asociaciones entre puntuaciones en el GPTS-E y las variables sociodemográficas	
1.3.3.	Fiabilidad del GPTS-E	
1.3.3.1.	Consistencia interna	
1.3.3.2.	Validez	
1.3.3.2.1.	Validez de constructo	
1.3.3.2.2.	Validez de criterio	
1.3.3.2.3.	Validez predictiva	

	1.3.3.3.	Análisis factorial del GPTS-E	
1.4.		Discusión	
1.5.		Conclusiones	
IV.3.2.		CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA IDEACIÓN DELIRANTE SUBCLÍNICA EN POBLACIÓN GENERAL SANA.	117
2.1.		Introducción	
2.2.		Material y métodos	
	2.2.1.	Participantes	
	2.2.2.	Instrumentos	
	2.2.3.	Análisis estadístico	
2.3.		Resultados	
	2.3.1.	Descripción de la muestra	
	2.3.2.	Ideación delirante subclínica y variables neuropsicológicas	
	2.3.2.1.	Medidas de memoria y aprendizaje	
	2.3.2.2.	Medidas de flexibilidad cognitiva	
	2.3.2.3.	Medida de toma de decisiones emocionales	
2.4.		Discusión	
2.5.		Conclusiones	
Capítulo V.-		DISCUSIÓN GENERAL	129
	V.1.	DISCUSIÓN GENERAL	
	V.2.	PERSPECTIVAS FUTURAS	
Capítulo VI.-		CONCLUSIONES	137
Capítulo VII.-		GENERAL DISCUSSION (Doctorado Europeo)	141
	VII.1.	GENERAL DISCUSSION	
	VII.2.	FUTURE PERSPECTIVES	
Capítulo VIII.-		CONCLUSIONS (Doctorado Europeo)	149
REFERENCIAS			153
ANEXOS			176

ÍNDICE DE TABLAS

Capítulo I.- INTRODUCCIÓN

Tabla 1: Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el trastorno delirante (297.1).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el trastorno de ideas delirantes (F22.0).

Tabla 3: Resumen de datos epidemiológicos sobre el trastorno delirante.

Capítulo IV.- RESULTADOS

IV.2. ESTUDIO 1: NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE

IV.2.1. LA NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE Y SU RELACIÓN CON LA SINTOMATOLOGÍA Y LA FUNCIONALIDAD PSICOSOCIAL.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio.

Tabla 2: Puntuaciones T en las pruebas neuropsicológicas de los diferentes subtipos de trastorno delirante y análisis comparativo del funcionamiento neuropsicológico en cuanto a la presencia/ausencia de subtipo persecutorio y presencia/ausencia de subtipo celotípico.

Tabla 3: Coeficientes de correlación de Pearson entre los dominios neuropsicológicos, manifestaciones clínicas y funcionamiento psicosocial.

Tabla 4. Relación entre los factores sintomáticos y las medidas neuropsicológicas controlando por las variables sociodemográficas y clínicas.

Tabla 5. Modelos de regresión lineal de la funcionalidad como función de los factores sintomáticos y de las medidas neuropsicológicas, después de controlar por las variables sociodemográficas y clínicas.

IV.2.2. FLEXIBILIDAD COGNITIVA, MEMORIA Y APRENDIZAJE EN EL TRASTORNO DELIRANTE: UN ESTUDIO CASO-CONTROL.

Tabla 1: Evaluación neuropsicológica: variables y aspectos evaluados.

Tabla 2: Datos sociodemográficos y comparaciones de los grupos.

Tabla 3: Flexibilidad Cognitiva: Puntuaciones en los test neuropsicológicos y comparaciones entre pacientes con trastorno delirante y controles. (Puntuaciones directas).

Tabla 4: Memoria y aprendizaje: Puntuaciones en los test neuropsicológicos y comparaciones entre pacientes con trastorno delirante y controles (puntuaciones directas).

IV.3. ESTUDIO 2: ASOCIACIONES ENTRE IDEACIÓN PARANOIDE Y FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL SANA.

IV.3.1. LA EVALUACIÓN DE LA IDEACIÓN DELIRANTE EN POBLACIÓN GENERAL: ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DEL GREEN ET AL. PARANOID THOUGHTS SCALES (GPTS-E).

Tabla 1: Descripción de las características sociodemográficas de las muestras.

Tabla 2: Consistencia interna del GPTS-E y sus sub-escalas.

Tabla 3: Coeficientes rho de Spearman entre GPTS-E total, escala A y escala B, y PDI.

Tabla 4: Puntuaciones observadas en el GPTS-E y sus sub-escalas.

Tabla 5: Áreas bajo la curva ROC (AUC).

IV.3.2. CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA IDEACIÓN DELIRANTE SUBCLÍNICA EN POBLACIÓN GENERAL SANA.

Tabla 1: Correlaciones entre las puntuaciones en GPTS-E y las variables de memoria y aprendizaje evaluadas por el TAVEC.

ÍNDICE DE FIGURAS

Capítulo I.- INTRODUCCIÓN

Figura 1: Emil Kraepelin (1856-1929)

Figura 2: Modelo integrador de las teorías del delirio con base empírica.

Capítulo III.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Figura 1: Objetivos de la presente tesis.

Capítulo IV.- RESULTADOS

IV.2. ESTUDIO 1: NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE

IV.2.1. LA NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE Y SU RELACIÓN CON LA SINTOMATOLOGÍA Y LA FUNCIONALIDAD PSICOSOCIAL.

Figura 1: Devenir de la muestra de pacientes con trastorno delirante (de Portugal et al., 2008).

Figura 2: Puntuaciones T neuropsicológicas de la muestra con trastorno delirante.

IV.2.2. FLEXIBILIDAD COGNITIVA, MEMORIA Y APRENDIZAJE EN EL TRASTORNO DELIRANTE: UN ESTUDIO CASO-CONTROL.

Figura 1: Comparación de casos y controles en Trial Making Test (TMT).

Figura 2: Comparación de casos y controles en Test de Stroop de Palabras y colores.

Figura 3: Comparación de casos y controles en Wisconsin Card Sorting Test.

Figura 4: Comparación de casos y controles en Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC).

IV.3. ESTUDIO 2: ASOCIACIONES ENTRE IDEACIÓN PARANOIDE Y FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL SANA.

IV.3.1. LA EVALUACIÓN DE LA IDEACIÓN DELIRANTE EN POBLACIÓN GENERAL: ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DEL GREEN ET AL. PARANOID THOUGHTS SCALES (GPTS-E).

Figura 1: Diagrama de Bland & Altman que compara las puntuaciones en el GPTS-E y el PDI en las muestras clínica y no clínica.

Figura 2: Análisis ROC.

Figura 3: Gráfico de sedimentación de los resultados del análisis factorial para los grupos clínico y no clínico.

IV.3.2. CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA IDEACIÓN DELIRANTE SUBCLÍNICA EN POBLACIÓN GENERAL SANA.

Figura 1: Distribución del sexo en la muestra (n=151)

Figura 2: Distribución de la edad en función del sexo en la muestra (n=151)

Figura 3: Distribución del nivel educativo en la muestra (n=151)

Figura 4: Puntuación en GPTS-E, sub-escalas y dimensiones.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Manuscrito del artículo:

Ibanez-Casas, I. & Cervilla, J.A. (2011) *Neuropsychological Research in Delusional Disorder Patients: a Comprehensive Review*. Psychopathology. (in press).

ANEXO 2: Manuscrito del artículo:

de Portugal, E., González, N., del Amo, V., Martínez, C., Haro, J.M., Villalta, V., **Ibáñez, I.**, Arango, C. & Cervilla, J.A. (2011) *Neuropsychology in delusional disorder and its relationship with symptoms and psychosocial functionality*. Psychological Medicine. (submitted).

ANEXO 3: Manuscrito del artículo:

Ibanez-Casas, I., de Portugal, E., González, N., McKenney, K.A., Haro, J.M., Pérez-García, M., del Amo, V. & Jorge A. Cervilla. (2011) *Cognitive flexibility, memory and learning in delusional disorder: a case control study*. British Journal of Psychiatry (submitted).

ANEXO 4: Manuscrito del artículo:

Ibanez-Casas, I., Femia-Marzo, P., McKenney, K.A. & Cervilla, J.A. (2011) *The Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS): preliminary results of the validation study for the Spanish population*. International Journal of Methods in Psychiatric Research (submitted).

ANEXO 5: El GPTS-E: Versión española del Green et al. Paranoid Thoughts Scales.

PRESENTACIÓN

Aunque tradicionalmente han sido escasamente investigados, en las últimas décadas se ha producido un creciente interés por el estudio de los fenómenos delirantes, independientemente de su vinculación o no con trastornos mentales más graves. Esto ha permitido un gran crecimiento en el estudio del delirio en sus diversas manifestaciones, tanto como síntoma (fundamentalmente de la esquizofrenia paranoide), como fenómeno de interés en sí mismo, encontrando que hasta un 15% de la población general sana puede llegar a experimentar ideas delirantes sin llegar a convertirse en un problema clínico.

No obstante, este interés por el delirio no se ha reflejado en el área de la investigación neuropsicológica, siendo los estudios acerca de los correlatos neuropsicológicos de estos fenómenos bastante escasos, excepto, como ya se ha dicho, en el caso de la esquizofrenia paranoide.

Por esta razón, esta tesis se propone explorar la funcionalidad neuropsicológica en grupos con diversos grados de ideación delirante, más en concreto, en pacientes con trastorno delirante y en población sana. Para ello, esta tesis se articula en tres apartados empíricos precedidos por una introducción teórica y seguidos de la discusión general y las conclusiones extraídas de los datos presentados.

De forma más detallada, en el Capítulo I se revisará el estado actual de la investigación neuropsicológica en el delirio, con especial énfasis en las múltiples teorías propuestas para explicar su origen y su mantenimiento. A partir de aquí, comenzarán los trabajos empíricos, precedidos por un capítulo que mostrará los objetivos tanto generales como específicos que se pretenden cubrir con esta tesis (Capítulo II). En el Capítulo III se explicarán brevemente los diseños de los diferentes estudios que conforman esta tesis, para pasar, en el Capítulo IV, a presentar a fondo los hallazgos experimentales obtenidos, dividiéndolo en tres apartados. En el primero, se expondrán, a modo resumido, los aspectos más importantes revisados en el capítulo introductorio. El segundo expondrá dos estudios centrados en los aspectos neuropsicológicos estudiados en pacientes con trastorno delirante, primero comparándolos con datos normativos, y después con un grupo de controles sanos. El tercer apartado explorará las relaciones entre ideación delirante y funcionamiento neuropsicológico en población sana, para lo cual se describirá el desarrollo y posterior aplicación de una herramienta psicométrica para la evaluación de la ideación delirante en población general. En el siguiente capítulo (Capítulo V) se ofrecerá la discusión general, junto con las perspectivas de futuro que se abren a partir de los datos presentados. A

continuación se ofrecerán las conclusiones a las que nos permiten llegar los estudios expuestos (Capítulo VI). Los siguientes dos capítulos (Capítulos VII y VIII) se corresponden con las versiones en inglés de los capítulos V y VI respectivamente, en cumplimiento de las normas que regulan la mención de Doctorado Europeo de la Universidad de Granada. La presente tesis finaliza con los apartados de referencias y anexos.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El texto presentado a continuación está basado en el manuscrito aceptado para publicación en la revista *Psychopathology* con el título “*Neuropsychological Research in Delusional Disorder Patients: a Comprehensive Review*” de los siguientes autores: **Inmaculada Ibanez-Casas** y Jorge A. Cervilla. Este manuscrito puede consultarse en el Anexo 1.

INTRODUCCIÓN

1.1. Prólogo.

A pesar del creciente interés que ha recibido en los últimos años la investigación de los diferentes aspectos del trastorno delirante, éste sigue siendo hoy en día uno de los trastornos psiquiátricos menos estudiados. La mayoría de los autores están de acuerdo en que esto es debido a las dificultades y problemas metodológicos que han existido a la hora de investigar dentro de esta área. Éstas dificultades incluirían, entre otras, una prevalencia del trastorno supuestamente muy baja, lo que, unido a los altos niveles de funcionalidad y la falta de conciencia sobre el trastorno, hace que los pacientes que sufren esta enfermedad sean reacios a buscar tratamiento y, por lo tanto, menos accesibles para la investigación. Al mismo tiempo, históricamente ha existido una gran confusión respecto a la definición, la terminología y los criterios diagnósticos relativos a este trastorno.

Ya en 1999 Munro (Munro, 1999) escribió: *“lamentablemente, hasta hoy se ha llevado a cabo muy poca investigación sistemática en los delirios dentro del trastorno delirante”* (p.26). Por desgracia, muy poco ha cambiado en los últimos diez años (De Portugal & Cervilla, 2004). Hasta hoy, en el trastorno delirante la investigación descriptiva y no sistemática sigue siendo la norma. En general, la investigación experimental en este trastorno es escasa y muy reciente, lo que hace muy difícil identificar hipótesis etiológicas específicas (De Portugal & Cervilla, 2004).

El trastorno delirante se denomina de este modo porque los delirios son el elemento más prominente, aunque no el único, de su sintomatología (Munro, 1999). Una de las primeras barreras para el progreso científico en el área de los delirios ha sido tradicionalmente el problema de su definición (Gilleen & David, 2005). Dado que una discusión detallada a este respecto iría más allá de los objetivos del presente trabajo, mencionaré únicamente que a lo largo de la historia se han propuesto muchas definiciones de delirios, algunas de ellas contradictorias. Además, en algunos momentos se ha llegado a entender que el trastorno delirante (o la paranoia) no tenía entidad propia y ha sido catalogado como uno más dentro del grupo de las esquizofrenias. Más aún, términos tales como paranoia, delirios de persecución o delirios de referencia se han utilizado al mismo tiempo como sinónimos y para referirse a conceptos diferentes (Freeman, 2007). Debido a esta gran confusión en torno a los términos y sus definiciones, la literatura generalmente ha sido incapaz de separar el trastorno delirante de otros trastornos como la esquizofrenia, la

parafrenia, la psicosis cíclica, las psicosis reactivas breves (episodio psicótico breve) y los síndromes de falsas identificaciones delirantes (Munro, 1999).

Por su parte, muy pocas investigaciones se han centrado en clarificar los mecanismos neuropsicológicos que están a la base de los delirios, especialmente en pacientes con trastorno delirante. Las inferencias sobre los aspectos neuropsicológicos de los delirios se han realizado principalmente a partir de las comparaciones entre pacientes con esquizofrenia paranoide y pacientes con otros tipos de esquizofrenia no paranoide (Bornstein et al., 1990; Paulman et al., 1990; Golden et al., 1980; Langell, Purisch, & Golden, 1987; Kremen, Seidman, Goldstein, Faraone, & Tsuang, 1994). Para una información más pormenorizada al respecto, se puede consultar la revisión de Zalewski y colaboradores (Zalewski, Johnson-Selfridge, Ohriner, Zarrella, & Seltzer, 1998; Paulman et al., 1990). Pero en el fondo, podría cuestionarse hasta qué punto estas conclusiones, basadas en estudios en pacientes con esquizofrenia, son o no acertadas para los pacientes con trastorno delirante dado que, por definición, los delirios se suponen diferentes en el trastorno delirante y en la esquizofrenia (p.e. en el primero no son extraños, mientras que en el segundo sí lo son). Además, para que estas inferencias fueran posibles, los estudios en pacientes con cuadros psicopatológicos diferentes al trastorno delirante deberían tener en cuenta los efectos de algunos factores diferenciadores tales como la presencia de alucinaciones, contenidos delirantes diferentes y nivel de funcionalidad del paciente, lo que, hasta la fecha, no se ha hecho. En definitiva, es fácil pensar que los pacientes con trastorno delirante proporcionan una oportunidad ideal de estudiar los delirios sin esos factores confusores que se encuentran en pacientes con esquizofrenia y que incluyen tanto síntomas positivos y negativos (alucinaciones, comportamiento desorganizado, alogia, aplanamiento afectivo o abulia), como alteraciones del comportamiento y del pensamiento y un funcionamiento social y ocupacional dañado.

Algunos trabajos previos han revisado la literatura sobre delirios (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood, & Kinderman, 2001; Freeman, Garety, Kuipers, Fowler, & Bebbington, 2002; Freeman & Garety, 2004; Freeman, 2007; McKay, Langdon, & Coltheart, 2007; Kunert, Norra, & Hoff, 2007). Sin embargo, no han considerado la perspectiva neuropsicológica, que ha hecho importantes contribuciones a la comprensión del proceso. Además, las revisiones previas se han centrado principalmente en los delirios persecutorios puesto que son, con mucho, los delirios más frecuentes en la práctica clínica. Sin embargo, en el trastorno delirante también están incluidos delirios con contenidos temáticos distintos y es importante considerar que éstos deberían también recibir una atención empírica apropiada. Siendo los delirios, como son, el síntoma principal del trastorno delirante, y dado que existe una gran falta de investigación en pacientes con este trastorno, la mayor parte de la literatura que puede revisarse y que se presenta en el presente

trabajo es la investigación de los delirios en diferentes categorías diagnósticas, principalmente en pacientes con esquizofrenia paranoide.

1.2. Breve historia del trastorno delirante

Hacia finales del siglo XIX, la paranoia era un diagnóstico psiquiátrico bien establecido y se consideraba como una patología bastante común. Kraepelin (1896) fue el primer autor moderno que describió este trastorno de un modo sistemático. Él proponía que la paranoia era un trastorno independiente que se presentaba con delirios bien sistematizados pero no extraños, con un curso crónico pero no degenerativo y con una implicación leve del afecto y la voluntad. De acuerdo con Kraepelin, la paranoia respondía a una causación endógena, y ésta era la creencia predominante cuando Kretshmer (1918) publicó su libro *“Der sensitive Beziehungswahn”* (delirio de relación sensitivo). Con esta obra, sobrepasó las fronteras entre las teorías somatogénicas y psicogénicas de los delirios al proponer que los delirios eran un desarrollo comprensible basado en la existencia de una sensibilidad o vulnerabilidad previa en la constitución de la persona afectada. Esta aproximación constitucional se convertiría en el nexo de unión entre las visiones “Psychiker” y “Somatiker” de la época (Díez Patricio, 2001). Sin embargo, la psiquiatría alemana adoptó predominantemente el modelo expresado por Schneider, que se oponía a la inclusión de la paranoia en el grupo de los “desarrollos psicológicos” y proponía un modelo bipartito de psicosis endógenas en el cual estaban incluidas las psicosis maniaco-depresivas y la esquizofrenia (Fear, McMonagle, & Healy, 1998). Posteriormente, Kolle (1931) concluyó que la paranoia era, de hecho, una forma rara de la esquizofrenia y, finalmente, Bleuler (1951) sugirió que la paranoia debería ser incluida dentro del grupo de las esquizofrenias. De este modo, para mediados del siglo, en su sentido técnico, el término paranoia prácticamente cayó en desuso.

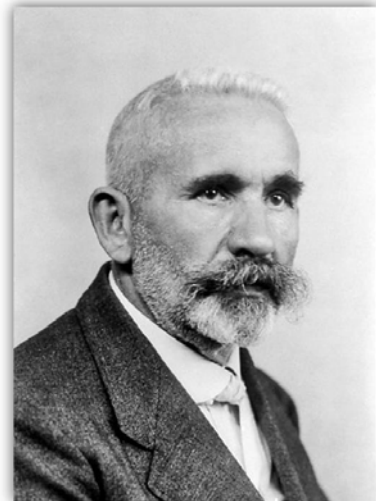


Figura 1: Emil Kraepelin (1856-1929)

Durante las décadas posteriores, aunque la categoría diagnóstica había sido eliminada, los casos obviamente no desaparecieron. Sin embargo, los pacientes que presentaban estos síntomas eran diagnosticados como esquizofrénicos, lo que creó una gran

confusión terminológica y ha supuesto una de las muchas dificultades para la investigación en este campo hasta la fecha.

En los años 70 y 80 del pasado siglo un gran número de autores insistieron en que, a pesar de la gran confusión desde la muerte de Kraepelin, la paranoia existía, era más frecuente de lo que se había creído y era posible diagnosticarla a través de criterios derivados empíricamente (Kendler, 1980; Munro, 1982; Winokur, 1977). La tercera edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R, APA, 1987) apoyó esta visión y su descripción de “trastorno delirante (paranoico)” era muy parecida a la de Kraepelin, excepto que ahora se permitía que aparecieran alucinaciones no prominentes dentro del cuadro. Así, rebautizada como trastorno delirante, la paranoia fue firmemente restablecida como categoría diagnóstica en 1987 por el DSM-III-R y ha sido aceptada bajo esta denominación en el DSM-IV (APA, 1994) y el DSM-IV-TR (APA, 2000).

1.3. El concepto actual de trastorno delirante

El trastorno delirante está caracterizado por la presencia de creencias falsas que se mantienen con una firme convicción a pesar de que exista evidencia en contra y que vienen típicamente acompañadas de una fuerte respuesta emocional y una vigilancia exagerada (Kunert et al., 2007). Estas creencias delirantes son normalmente monotemáticas, están encapsuladas, y no son de contenido bizarro, a diferencia de los delirios presentes en la esquizofrenia (Abdel-Hamid & Brune, 2008).

De acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000), los delirios deben estar presentes al menos durante un mes y no debe cumplirse el criterio A para la esquizofrenia. Además, se pueden presentar alucinaciones no prominentes, particularmente de naturaleza táctil u olfatoria, que están típicamente relacionadas con el contenido delirante. Por definición, en los pacientes con trastorno delirante no se observa un marcado deterioro funcional y el comportamiento no es extraño o bizarro. Pueden presentarse episodios afectivos, pero éstos son breves en relación con la duración de las creencias delirantes. Por último, para el diagnóstico de trastorno delirante, el uso o abuso de sustancias o cualquier condición médica no pueden ser los causantes de estos delirios. Se han especificado siete tipos distintos de trastorno delirante de acuerdo con la temática central del delirio: erotomaniaco, de grandiosidad, celotípico, persecutorio, somático, mixto y no especificado.

Los criterios de la CIE-10 para el trastorno de ideas delirantes, categoría incluida dentro del grupo de trastornos de ideas delirantes persistentes (F22.0), son similares a los propuestos por el DSM-IV-TR, excepto que el criterio temporal se extiende hasta un mínimo de tres meses de presencia de los síntomas y se permiten las alucinaciones auditivas siempre que no constituyan la parte más importante del cuadro clínico o sean de tipo esquizofrénico.

Dado que los delirios representan el síntoma principal del trastorno delirante, es importante definir este término. El DSM-IV-TR considera que un delirio es:

“Una creencia falsa basada en una inferencia incorrecta realizada a partir de una realidad exterior que se mantiene de forma firme a pesar de lo que casi todo el mundo cree y a pesar de lo que constituye una prueba incontrovertible y obvia de evidencia en contra. La creencia no es aceptada normalmente por otros miembros de la cultura o subcultura de la persona” (p. 299).

No obstante, cada una de las condiciones incluidas en esta definición, o es incoherente, o está sujeta a ejemplos en contra bastante significativos (Bell, Halligan, & Ellis, 2006b). La investigación ha demostrado definitivamente que los delirios no son entidades discretas y discontinuas (Freeman, 2007). Más bien se trata de fenómenos complejos y multidimensionales que no son siempre tan fijos ni tan indiferentes a la evidencia o la razón como se mantiene en esta definición (Garety & Freeman, 1999).

Desde el punto de vista de Oltmanns (1988), para determinar la presencia o no de un delirio es mejor considerar una lista de características o dimensiones (ninguna de las cuales es necesaria ni suficiente) de tal manera que, si se presentan a la vez, pueden proporcionar un mayor acuerdo sobre la presencia de un delirio. De este modo, cuando una creencia es implausible, infundada, mantenida firmemente, no compartida por otros,

Tabla 1: Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el trastorno delirante (297.1)

- A. Ideas delirantes no extrañas (p.ej., que implican situaciones que ocurren en la vida real, como ser seguido envenenado, infectado, amado a distancia o engañado por el cónyuge o amante, o tener una enfermedad) de por lo menos un mes de duración.
- B. Nunca se ha cumplido el Criterio A para la esquizofrenia. **Nota:** En el trastorno delirante puede haber alucinaciones táctiles u olfatorias si están relacionadas con el tema delirante.
- C. Excepto por el impacto directo de las ideas delirantes o sus ramificaciones, la actividad psicosocial no está deteriorada de forma significativa y el comportamiento no es raro ni extraño.
- D. Si se han producido episodios afectivos simultáneamente a las ideas delirantes, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos delirantes.
- E. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p.ej., una droga o un medicamento) o a enfermedad médica.

Especificar tipo (se asignan los siguientes tipos en base al tema delirante que predomine):

Tipo erotomaniaco: ideas delirantes de que otra persona, en general de un status superior, está enamorada del sujeto.

Tipo de grandiosidad: ideas delirantes de exagerado valor, poder, conocimientos, identidad, o relación especial con una divinidad o una persona famosa.

Tipo celotípico: ideas delirantes de que el compañero sexual es infiel.

Tipo persecutorio: ideas delirantes de que la persona (o alguien próximo a ella) está siendo perjudicada de alguna forma.

Tipo somático: ideas delirantes de que la persona tiene algún defecto físico o una enfermedad médica.

Tipo mixto: ideas delirantes características de más de uno de los tipos anteriores, pero sin predominio de ningún tema.

Tipo no especificado

molesta y preocupante, es muy probable que se trate de un delirio (Freeman, 2007). Esta es solo una de las múltiples formas prácticas de definir los delirios que se han propuesto para superar los problemas con las definiciones actuales mencionadas anteriormente, pero esta definición no está tan ampliamente aceptada dentro de la comunidad científica como las definiciones del DSM-IV-TR o de la CIE-10.

Además de en el trastorno delirante, los delirios se presentan en una gran cantidad de trastornos psiquiátricos y neurológicos. Se consideran síntomas de primer nivel en algunos trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia (donde el 50% de los pacientes padecen delirios), trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (McKay et al., 2007). Los delirios también pueden presentarse en otros trastornos mentales no psicóticos. Por ejemplo, el 15% de pacientes con depresión unipolar, el 28% de pacientes con trastorno bipolar y el 30% de pacientes con trastornos de estrés postraumático presentan delirios. Estos síntomas también ocurren en asociación con algunas condiciones neurofisiológicas tales como la demencia, la epilepsia del lóbulo temporal, la corea de Huntington, el Parkinson, la esclerosis múltiple y el daño cerebral traumático. Además de todo esto, también se ha encontrado que alrededor del 15% de la población general sana experimenta delirios de manera regular (Freeman, 2007). Sin embargo, en las últimas décadas ha habido una tendencia a considerar los delirios como un fenómeno de interés por sí mismo, más que un síntoma de una enfermedad mental severa (Bentall, 1990), y esto ha permitido un enorme crecimiento en el estudio de estos fenómenos.

Por último, es interesante mencionar que existe cierta evidencia consistente con la idea de que las experiencias delirantes clínicas y no clínicas están vinculadas. Por ejemplo, tanto las experiencias clínicas como las no clínicas se han asociado con los mismos factores de riesgo clínicos y demográficos, lo que se ha interpretado como evidencia de la existencia de una “continuidad etiológica” (Myin-Germeys & Krabbendam, 2003). De este

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el trastorno de ideas delirantes (F22.0)

- A. Presencia de una idea delirante o de un grupo de ideas delirantes relacionadas entre sí, distintas a las indicadas como típicamente esquizofrénicas. Las ideas delirantes más frecuentes son las de persecución, grandiosidad, hipocondriacas, de celos o erotomaniacas.
- B. Las ideas delirantes del criterio A deben estar presentes al menos 3 meses.
- C. No se deben satisfacer los criterios generales para esquizofrenia.
- D. No pueden estar presentes alucinaciones persistentes de ningún tipo (aunque se permite la presencia de forma transitoria u ocasional de voces alucinatorias que no son en tercera persona ni comentan la propia actividad).
- E. Pueden presentarse síntomas depresivos de una manera intermitente (e incluso un episodio depresivo completo), siempre y cuando las ideas delirantes no coincidan con las alteraciones del estado de ánimo.
- F. Criterio de exclusión más frecuentemente usado: no hay evidencia de lesión cerebral primaria o secundaria, ni de trastorno psicótico debido a consumo de sustancias psicoactivas.

Especificar subtipos: persecutorio, autorreferencial, litigante, de grandiosidad, hipocondriaco (somático), de celos y erotomaniaco.

modo, estudiar las experiencias delirantes no clínicas podría también ayudar a entender las más severas y clínicamente relevantes (Freeman, 2007).

1.4. Epidemiología del trastorno delirante

El trabajo más conocido sobre las características epidemiológicas del trastorno delirante hasta la fecha ha sido el metaanálisis de Kendler (1982) en el cual fueron analizados los 17 estudios publicados hasta esa fecha. Posteriormente, De Portugal, González, Haro,

Autonell y Cervilla (2008) proporcionaron una actualización de las cifras, encontrando algunos resultados diferentes. Kendler estimó que la prevalencia del trastorno delirante se encontraba entre 24-30 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que De Portugal y colaboradores encontraron casi el doble de prevalencia en su muestra comunitaria (0,006%). El tipo más prevalente de trastorno delirante es el persecutorio, tal y como han demostrado consistentemente varios estudios (De Portugal, Gonzalez, Haro, Autonell, & Cervilla, 2008; De Portugal et al., 2009; Maina, Albert, Bada, & Bogetto, 2001; Serretti, Lattuada, Cusin, & Smeraldi, 1999; Yamada, Nakajima, & Noguchi, 1998). Por lo que se refiere a la edad de inicio, la mayoría de estudios están de acuerdo en que el trastorno delirante es predominantemente un trastorno que se inicia en la edad adulta, y las medias de edad de inicio oscilan entre los 35 y los 55 años (De Portugal et al., 2008; De Portugal et al., 2009; Grover, Biswas, & Avasthi, 2007; Kendler, 1982). Con respecto a la distribución entre los sexos, se ha encontrado frecuentemente que el trastorno delirante es más prevalente en las mujeres, con ratios mujer/hombre que oscilan entre 1.29 y 3 (De Portugal et al., 2008; Maina et al., 2001; Serretti et al., 1999; Yamada et al., 1998). Hasta ahora, sólo un estudio ha encontrado resultados opuestos a estos, informando de un ratio mujer/hombre de 0.86 (Hsiao, Liu, Yang, & Yeh, 1999). La mayoría de estudios han encontrado que alrededor de la mitad de los pacientes no están casados, lo que sugiere una dificultad entre éstos para iniciar o mantener relaciones personales estables (De Portugal et al., 2008; Kendler, 1982; Maina et al., 2001).

Algunos de los factores de riesgo que han sido implicados en el desarrollo del trastorno delirante incluyen: bajo nivel socioeconómico, mayor edad, historia familiar de trastornos psiquiátricos (específicamente esquizofrenia, trastorno de personalidad paranoide y/o tendencia premórbida a la celotipia, el recelo o el secretismo), inmigración, déficit sensorial (en particular, sordera) y exposición a acontecimientos vitales estresantes (De Portugal et al., 2008; De Portugal et al., 2009).

Por último, se ha encontrado que los índices de comorbilidad psiquiátrica entre pacientes diagnosticados con trastorno delirante es bastante alta, oscilando entre un 64.8%

Tabla 3. Resumen de datos epidemiológicos sobre el trastorno delirante

Evidencia	Kendler (1982)	DePortugal et al. (2002)	DePortugal et al. (2009)	Grover et al. (2007)	Mana et al. (2001)	Yamada et al. (1998)	Hsiao et al. (1999)
Frecuencia	0.0002-0.0003%	0.006%					
Frecuencia por tipo:							
Persecutorio		47.4%	59.3%	54.5%	40.6%	51%	70.8%
Calótipico		10%	22.1%	28.4%	10.9%	13.7%	8.1%
Somático		4.9%	3.5%	30.7%	14.1%	27.5%	2.3%
Esotomaniac		1.2%	4.7%			3%	1.2%
Grandioso		2%	4.7%				1.2%
Mixto		11.5%	5.3%		29.7%		14%
No especificado		25.1%			4.7%	5.8%	2.1%
Media de edad de inicio	35.55	55	35.6	37.9	37.9		42.4
Raño mujer/hombre	1.2	1.29	1.6	1.2	1.9	3	0.86
Estado Civil (casado)	60.5%	48.8%	52.3%	70.4%	43.8%		
Comorbilidad Psiquiátrica		42% (Eje II)	46.5% (Eje I) 34% (Eje II)	64.8%	71.9% (Eje I) En la vida		
Alucinaciones			45.3%				22%
T. Estado Animo			45.3%	53.5%	53.1%		43%
T. Ansiedad							
Factores de riesgo							
-		Bajo nivel socioeconómico					
-		Mayor edad					
-		Antecedentes familiares psiquiátricos					
-		Raño de personalidad pretrómbida (Cluster A)					
-		Inmigración					
-		Déficit sensorial					
-		Factores precipitantes					

encontrado en el estudio de Grover, Biswas y Avasthi (2007) y un 46.5% en el de De Portugal et al. (2009), siendo los trastornos del estado de ánimo los más frecuentes.

1.5. Teorías sobre los delirios

De acuerdo con Bell et al. (2006b), los modelos teóricos que han surgido en las últimas décadas para explicar los delirios pueden ser agrupados en tres líneas principales.

Primero, los modelos de *creencia positiva* están basados en el estudio de la psicopatología como una forma de inferir cómo tienen lugar los procesos normales. Estos modelos tienen su origen en la neuropsiquiatría cognitiva y se han centrado en estudiar los delirios monotemáticos relacionados con daños cerebrales¹. Uno de los modelos más populares dentro de este grupo es el llamado “*Teoría de los dos factores*” de Langdon y Coltheart (2000).

El segundo grupo de modelos, denominado modelos de *creencia negativa*, intentan explicar únicamente los procesos patológicos implicados en los delirios, sin vínculo alguno con los procesos normales. Estos modelos se han centrado tradicionalmente en las psicosis funcionales o idiopáticas². Los modelos de Freeman y Garety (1999) y de Bentall y colaboradores (1994; 2001) son sólo dos ejemplos de las múltiples teorías incluidas en este grupo.

Por último, existe un conjunto de modelos que se incluirían en el grupo de las *aproximaciones de continuo* que, inspiradas por metodologías epidemiológicas, buscan predictores y correlatos de los delirios. Dado que estos últimos modelos no se refieren a los procesos de formación de los delirios, son compatibles tanto con los modelos de creencia positiva como con los de creencia negativa. De acuerdo a estos modelos, los delirios no son cualitativamente diferentes de las creencias normales, sino que representan un extremo en la distribución de fenómenos mentales anómalos en la población (Johns et al., 2004; van Os, 2003).

En paralelo, las aproximaciones evolutivas también han intentado encontrar una explicación a la formación y el mantenimiento de los delirios desde un punto de vista evolutivo. Aunque estas teorías no pueden ser totalmente incluidas en ninguno de los grupos anteriormente mencionados, comparten postulados con todos ellos.

¹ Refiriéndose a la falsa identificación de la imagen en el espejo, a la somatoparafrenia, a los delirios de Capgras, Fregoli y Cotard y a los delirios de control.

² Refiriéndose a las psicosis desarrolladas en ausencia de ningún daño cerebral conocido.

Como se ha mostrado, dada la complejidad y heterogeneidad que presentan las distintas aproximaciones teóricas a los delirios merece la pena ofrecer una revisión amplia de todos estos modelos.

1.5.1. Modelos neurofisiológicos

En las décadas de los 70 y 80 del pasado siglo se propusieron muchos modelos para explicar los trastornos delirantes de origen “orgánico”. Se sugirió entonces que los factores neurofisiológicos podrían estar en la base de los trastornos delirantes dado que los delirios ocurren en muchos trastornos y condiciones que producen daños a nivel cerebral (p.e. daños cerebrales traumáticos o abuso de drogas). Estas correlaciones entre problemas cerebrales y síntomas delirantes podrían sugerir que una función cerebral dañada puede jugar un papel importante en la patogénesis de los trastornos delirantes. En línea con esta asunción, se demostró que el trastorno delirante puede ser consecuencia de daños o disfunciones en varias regiones cerebrales. Por ejemplo, las lesiones en el sistema límbico y las estructuras subcorticales se han asociado tradicionalmente con los delirios (Cummings, 1985; Cummings, 1992; Johns et al., 2004) predominantemente en el hemisferio izquierdo (Davison & Bagley, 1969). Sin embargo, no todos los pacientes con daños en esas regiones acaban desarrollando delirios, así que deben existir algunos otros factores predisponentes (Kunert et al., 2007). Alternativamente, también se ha venido discutiendo que existen asociaciones entre daños en el hemisferio derecho y creencias delirantes (Cutting, 1990; Ellis, 1994). Concretamente, se ha sugerido que el daño en el hemisferio derecho puede producir una disfunción en un sistema de evaluación de creencias localizado en ese lugar (Ellis, 1994; Langdon & Coltheart, 2000), como se discutirá más adelante. A día de hoy puede sugerirse que la región asociada con el proceso cognitivo de evaluación de creencias está localizada en el lóbulo frontal derecho, y en línea con esto, se podría predecir que los pacientes con este tipo de delirios deberían tener un daño frontal derecho (Coltheart, 2007). Sin embargo, aunque esta explicación hemisférica es consistente con algunos de los hallazgos en delirios que ocurren tras determinados daños cerebrales o incluso, en los casos de demencia (Feinberg & Roane, 2005; Nakano, Yamashita, Matsuda, Kodama, & Yamada, 2006; Pia, Neppi-Modona, Ricci, & Berti, 2004) la evidencia a favor de una relación funcional tan clara en los delirios idiopáticos todavía no se ha encontrado (Mucci et al., 2005). Además, es importante resaltar que ninguno de estos resultados se ha puesto a prueba en pacientes con trastorno delirante.

Es interesante advertir que algunos autores incluso han propuesto que debe existir una relación inversa entre daño neuropsicológico y complejidad de los delirios, lo que significaría que una función cognitiva intacta sería una condición necesaria para que se desarrollaran creencias delirantes elaboradas (Kunert et al., 2007). En otras palabras, se cree

que el daño neuropsicológico en el trastorno delirante debe ser mínimo porque, si no, los delirios complejos no podrían desarrollarse. Así, podría ocurrir que la evaluación neuropsicológica pudiera ser la única herramienta que arrojará pistas sobre estas disfunciones tan sutiles que podrían estar ocurriendo en los pacientes delirantes. De acuerdo con esto, se podría esperar que los delirios correlacionaran con pequeños déficits en el procesamiento cognitivo (p.e., atención, aprendizaje y memoria, percepción, planificación, pensamiento lógico) pero la investigación parece no apoyar esta hipótesis por el momento. Por desgracia, ninguno de los estudios mencionados ha sido llevado a cabo en pacientes con trastorno delirante. Todos ellos estudiaron pacientes con delirios, pero diagnosticados con esquizofrenia. Hasta la fecha, los datos neuropsicológicos en pacientes delirantes no esquizofrénicos son escasos y los correlatos neuropsicológicos de los delirios siguen sin ser identificados, especialmente teniendo en cuenta los problemas metodológicos que se vienen comentando (Kunert et al., 2007).

Aparte de estas hipótesis localizacionistas, algunos autores han sugerido que el responsable de producir los síntomas paranoides podría ser un estado hiperdopaminérgico en el cerebro (Morimoto et al., 2002). Específicamente, se ha propuesto que estos pacientes podrían tener un sistema dopaminérgico hiperreactivo (Myin-Germeys, Marcelis, Krabbendam, Delespaul, & van, 2005). Más recientemente, algunos autores han concluido que esta disfunción dopaminérgica podría tener una base genética. En particular, los polimorfismos en los genes DRD2, DRD3 y TH parecen jugar un papel en la base genética de este estado hiperdopaminérgico que produciría los síntomas paranoides (De Portugal & Cervilla, 2007). En cualquier caso, sería necesario poner a prueba esta teoría dopaminérgica específicamente en pacientes con trastorno delirante, lo cual no se ha hecho hasta la fecha.

1.5.2. Experiencias perceptivas anómalas

Maher (1974; 1988; 2003; 2005) mantenía que los delirios no se producen a través de un proceso de razonamiento erróneo, sino que constituyen respuestas racionales a experiencias perceptuales inusuales. Según este autor, *“los delirios deberían verse como la reacción de un individuo normal y sano a experiencias perceptuales anormales pero reales”* (Maher, 2005). Él propuso que estas experiencias internas inusuales eran de naturaleza fundamentalmente biológica. Posteriormente, estos delirios se mantienen de la misma forma que cualquier otra creencia firme, es decir, son reforzadas gracias a la reducción de ansiedad que produce el encontrar una explicación a esas experiencias extrañas.

En 1997 Ellis y colaboradores proporcionaron apoyo empírico a este modelo al estudiar las respuestas de conductancia eléctrica de la piel en pacientes con delirios de Capgras ante los rostros de familiares cercanos (Ellis, Young, Quayle, & De Pauw, 1997). Estos autores encontraron que los pacientes mostraban la misma respuesta autonómica tanto

a los rostros familiares como a los desconocidos, lo que se interpretó como una anomalía en su percepción que podría estar provocando la formación del delirio. De forma similar, también se han encontrado, por ejemplo, defectos en los procesos de auto-monitorización en personas con delirios de control (Frith & Done, 1986; Frith & Done, 1989; Frith, 1992). Sin embargo, la mayoría de estudios no han encontrado diferencias perceptuales significativas entre pacientes con delirios y sujetos control sanos (Conway et al., 2002). Además, no todas las personas que experimentan percepciones anómalas acaban desarrollando creencias delirantes y, por su lado, una minoría significativa de pacientes con delirios no informan sobre este tipo de experiencias (Bell, Halligan, & Ellis, 2006a). Más recientemente, el grupo de Bell (Bell, Halligan, & Ellis, 2008) ha mostrado que los pacientes con delirios no puntuaban de forma significativamente diferente a los controles sanos en la Escala de Percepciones anómalas de Cardiff (CAPS) (Bell et al., 2006a), lo que constituye la primera evidencia en contra de este tipo de experiencias en la causación de los fenómenos delirantes. Hasta la fecha estos resultados no han sido replicados en ningún otro estudio.

En resumen, el modelo de experiencias anómalas es un área de estudio difícil y muy poco estudiada, la literatura está fragmentada y le faltan hallazgos consistentes. Aún siendo un modelo de formación del delirio elegante, este modelo no puede proporcionar una respuesta completa a la formación y mantenimiento de los delirios (Freeman, 2007).

1.5.3. Teoría de los dos factores

Coltheart y colaboradores propusieron que las anomalías perceptuales no eran suficientes para el desarrollo de los delirios y alegaron que debía existir otro factor adicional implicado (Langdon & Coltheart, 2000). Este modo de pensar estaba basado principalmente en el hecho de que algunos individuos con experiencias perceptuales anómalas no desarrollaban creencias delirantes. Por ejemplo, se había encontrado que los pacientes con lesiones frontales que experimentaban una falta de respuesta autónoma a los rostros familiares (igual que ocurría con los pacientes con delirios de Capgras) no mostraban ideación delirante (Tranel, Damasio, & Damasio, 1995). Esto también se encontró en cuanto a experiencias de aplanamiento afectivo sin desarrollar delirios de Cotard, pérdida de las experiencias de auto-iniciación de la acción sin desarrollar delirios de control, experiencias de miembro fantasma sin negación delirante de pertenencia de ese miembro y, finalmente, experiencias de no reconocer el propio rostro en el espejo o interacción errónea con los espejos sin desarrollar delirios de falsas identificaciones en el espejo (Davies, Coltheart, Langdon, & Breen, 2001).

A partir de toda esta evidencia, Langdon, Coltheart y sus colaboradores propusieron que la perspectiva de Maher estaba incompleta y desarrollaron una teoría de dos factores para explicar la formación de los delirios monotemáticos de acuerdo con la cual deberían ocurrir

dos anomalías para que se desarrollasen dichos delirios (Langdon & Coltheart, 2000). El primer factor consiste en una percepción aberrante causada por un fallo sensorial o una disfunción en los mecanismos atencionales (una anomalía neuropsicológica). De acuerdo con el modelo de Coltheart y sus colegas, diferentes tipos de experiencias inusuales están en la base de diferentes tipos de delirios. Este primer factor es lo que inicialmente provoca la creencia delirante, y, junto con algunos sesgos cognitivos tales como los atribucionales o los sesgos de recogida de datos, es el responsable del *contenido* del delirio. El segundo factor explicaría la *presencia* del delirio y se supone que es el mismo para todos los pacientes y para todos los tipos de delirios. De acuerdo con el modelo, este segundo factor no depende de sesgos atribucionales ni de sesgos de recogida de datos. Los autores defienden que los pacientes con delirios tienen un fallo en la capacidad de descartar una creencia que es implausible e inconsistente con su conocimiento previo, y este fallo evita que la persona rechace la creencia delirante incluso aunque cuente con una importante evidencia en contra. Se supone que este segundo factor emerge como una consecuencia de un déficit en el razonamiento asociado al córtex frontal derecho (Coltheart, Langdon, & McKay, 2007).

Los primeros datos que apoyaban la existencia de este daño en el hemisferio derecho aparecieron en la revisión de Burguess, Baxter, Rose y Alderman (1996) de veintidós casos de delirios, de los cuales, dieciocho tenían una disfunción en el lóbulo frontal derecho y dos tenían un daño bilateral difuso. Algunos trabajos posteriores han ofrecido un apoyo consistente a favor de una disfunción de esta región en diferentes formas de delirios. Por ejemplo, Papageorgiou, Ventouras, Lykouras, Uzunoglu, y Christodolou (2003) estudiaron el componente P300 dado que lo entendían como el “*correlato fisiológico del proceso de actualizar hipótesis cognitivas, o de la memoria operativa cuando actualiza lo que se espera del ambiente*” (p.366), y encontraron una disminución significativa de la amplitud del componente P300 en la región frontal derecha de pacientes con delirios de Capgras y Frégoli. Más aún, los electrodos situados en esta región fueron los únicos que distinguían pacientes de controles. Posteriormente, Staff y colaboradores (1999) compararon pacientes con Alzheimer con delirios frente a los que no los tenían utilizando imágenes cerebrales de tomografía por emisión de fotón simple (SPET) y encontraron que el grupo con delirios mostraba una hipoperfusión en regiones frontales y límbicas derechas. La implicación del hemisferio frontal derecho en los delirios ha sido también demostrada en estudios de casos únicos (Fennig, Naisberg-Fennig, & Bromet, 1994; Joseph, 1986; Joseph, O’Leary, & Wheeler, 1990; Spangenberg, Wagner, & Bachman, 1998; Young, Robertson, Hellowell, Depauw, & Pentland, 1992). Sin embargo, estos hallazgos han sido únicamente encontrados en delirios que han resultado de un daño cerebral o de otra patología, y no han sido confirmados en delirios idiopáticos hasta la fecha.

Los propios autores reconocieron que la inclusión del segundo factor de su teoría sacaba a la luz el problema de explicar por qué los delirios son monotemáticos (el paciente con delirios no los tiene acerca de todo; al contrario, la temática del delirio suele estar bastante circunscrita) y la apreciación de su implausibilidad (el paciente reconoce que sus creencias delirantes son exageradas o extravagantes) que se encuentra en algunos pacientes con delirios. Además, algunos delirios parecen ir y volver dependiendo de diferentes circunstancias. Toda estas evidencias hicieron a los autores proponer que el sistema de evaluación de creencias en los pacientes con delirios no funciona bien, pero no está totalmente destruido (Coltheart, 2007; Coltheart et al., 2007; Conway et al., 2002). De esta forma, los pacientes a los que se les proporciona evidencia correcta en contra de su creencia delirante (como en la terapia cognitivo-conductual) pueden llegar a rechazarla con éxito.

Finalmente Coltheart y sus colegas incorporaron algunos conceptos motivacionales dentro del primer factor de su teoría. Esta nueva visión de su teoría se describirá con más detalle en el apartado de Modelos Integrativos.

1.5.4. Atención

Durante mucho tiempo se ha defendido que los sesgos atencionales pueden jugar un papel en el desarrollo y el mantenimiento de las creencias delirantes. A favor de ello se ha encontrado, por ejemplo, que las personas con delirios tienden a realizar un procesamiento rápido de los estímulos amenazantes (Bentall et al., 2001; Fear, Sharp, & Healy, 1996; Gilleen & David, 2005). Otros estudios han sugerido que los pacientes con delirios pueden interpretar los estímulos como amenazantes incluso en situaciones que no lo son. De acuerdo con Gilleen y colaboradores (2005) es precisamente esta expectativa mantenida de amenaza en pacientes con delirios persecutorios lo que les lleva a percibir el peligro en situaciones ambiguas o inapropiadas. Sin embargo, se ha encontrado que, en los pacientes con delirios, este tipo de sesgos solo aparecen en las etapas iniciales de la orientación atencional. Sorprendentemente, en etapas posteriores se ha encontrado que la atención controlada tiende a alejarse de la información amenazante (Bommer & Brune, 2006; Freeman, Garety, & Phillips, 2000; Green, Williams, & Davidson, 2003; Phillips & David, 1997). Esto se ha interpretado como el resultado del un sesgo de recogida de datos conocido como “saltar a las conclusiones” (*Jumping to Conclusions o JTC*), que discutiremos más adelante. Por consiguiente, existe una sólida evidencia a favor de la existencia en pacientes con delirios de un sesgo inicial automático y preatencional hacia la información amenazante, pero un posterior sesgo de atención controlada para apartarse del peligro. Esto se ha denominado como “patrón de vigilancia-evitación de información relacionada con la amenaza” (Green & Phillips, 2004).

Por otro lado, también se ha propuesto que la información auto-referente es particularmente importante para las personas con delirios (Kinderman, Prince, Waller, & Peters, 2003). Sorprendentemente, este foco en la información auto-referente se ha encontrado también en individuos con tendencia al delirio (Galbraith, Manktelow, & Morris, 2008) lo que podría indicar que éste es un factor predisponente a la hora de desarrollar pensamiento delirante. Y dado que los individuos con delirios atienden selectivamente a la información amenazante y a la información auto-referencial, también tienen un mejor recuerdo de este tipo de datos (Blackwood, Howard, Bentall, & Murray, 2001), lo que podría explicar el mantenimiento de los delirios y su resistencia al cambio.

Pero los individuos con delirios no solo atienden a la información amenazante y auto-referencial, sino que, sobre todo, atienden selectivamente a aquella información que confirma su creencia delirante (Wessely et al., 1993). En otras palabras, las personas con delirios tienden a ignorar la información que va en contra de sus creencias, lo que se ha denominado “sesgo en contra de la evidencia desconfirmatoria” (*Bias Against Disconfirmatory Evidence o BADE*). Este tipo de sesgo ha sido investigado utilizando una variación neuropsicológica del subtest de historietas del WAIS-III en personas con esquizofrenia y con trastorno esquizoafectivo (Woodward, Moritz, Cuttler, & Whitman, 2006). Estos pacientes tendían a no descartar sus interpretaciones iniciales cuando se les ofrecía información incompatible, al tiempo que mostraban una integración de la evidencia confirmatoria similar a la de los controles. En individuos sanos, Buchy, Woodward, y Liotti (2007) encontraron que este sesgo frente a la evidencia desconfirmatoria correlacionaba positivamente con las puntuaciones en el SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire). Haciendo un análisis diferente de sus datos, estos autores concluyeron que el sesgo en contra de la evidencia desconfirmatoria es independiente de otras medidas cognitivas tales como memoria, inteligencia y funciones ejecutivas (Woodward, Buchy, Moritz, & Liotti, 2007). Por desgracia, no hay datos disponibles sobre este sesgo en pacientes con trastorno delirante hasta el momento (Abdel-Hamid & Brune, 2008).

Adicionalmente, un estudio reciente ha encontrado que los pacientes con trastorno delirante y los pacientes con esquizofrenia muestran déficits similares en atención verbal y sostenida comparados con controles sanos, pero esos déficits eran menos severos que los encontrados en pacientes con esquizofrenia no paranoide (Lapcin et al., 2008a) lo que apunta a la existencia de un continuo en la severidad de este tipo de déficit.

Desde un punto de vista evolutivo también se ha sugerido que los sesgos encontrados en los pacientes con delirios podrían perfectamente provenir de una variación extrema de los mecanismos adaptativos de percepción de la amenaza que han servido para la

supervivencia de la “*especie humana*” (Green & Phillips, 2004) lo que, de nuevo, apuntaría hacia una visión de continuo de los delirios (ver sección *Aproximaciones Evolutivas*).

En resumen, los pacientes con delirios muestran sesgos atencionales sólidos que incluyen una percepción de peligro exagerada (incluso en situaciones no amenazantes) y una preferencia por información auto-referente que puede hacerles llegar a conclusiones delirantes; una posterior evitación de estímulos amenazantes, que puede utilizarse para reducir la ansiedad y, de esta manera, mantiene el sistema delirante; un mejor recuerdo de la información amenazante y auto-referente y una evitación de la información que contradice su creencia (BADE), lo que explicaría el mantenimiento de los delirios, y, finalmente, ciertos déficit en atención verbal y sostenida. En cualquier caso, se necesita mayor investigación en esta área dado que, hasta ahora, la investigación acerca de los correlatos atencionales de los delirios se ha llevado a cabo principalmente en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, y los datos en pacientes con trastorno delirante son todavía muy limitados.

1.5.5. Procesos afectivos

En los últimos años, los investigadores han comenzado a prestar atención al papel de los procesos afectivos en la experiencia delirante (Birchwood, 2003; Freeman & Garety, 2003). Entre este tipo de factores, la ansiedad y la depresión son los que han recibido un mayor esfuerzo investigador.

1.5.5.1. Ansiedad

Está ampliamente aceptado que tanto los pensamientos persecutorios como los ansiosos se refieren a una anticipación de la amenaza (Freeman & Garety, 2000; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001). Además, también se ha argumentado que la ansiedad ayuda a crear pensamientos de contenido paranoide y que ciertos procesos relacionados con ella contribuyen al mantenimiento y el malestar asociado con este tipo de experiencias (Freeman, 2007). En general, es un hecho bastante aceptado que la paranoia severa se construye a partir de componentes emocionales. Es más, tanto la ansiedad como la paranoia es posible que compartan unos marcadores genéticos similares (Schulze et al., 2005). En apoyo de este papel de la ansiedad en el desarrollo y el mantenimiento de los delirios se ha encontrado que casi dos tercios de los individuos con delirios persecutorios tienen un estilo cognitivo que tiende a la preocupación (Freeman & Garety, 1999; Startup, Freeman, & Garety, 2007).

En resumen, en este momento, la evidencia de un vínculo entre ansiedad y paranoia es razonablemente fuerte.

1.5.5.2. Depresión y Autoestima

Bentall y colaboradores propusieron que las personas con delirios persecutorios construyen éstos para mantener la autoestima, evitando discrepancias entre cómo se perciben a sí mismos y cómo les gustaría ser (Bentall, Kinderman, & Kaney, 1994; Bentall et al., 2001). Esta aproximación, que considera los delirios como un tipo de defensa, se basa en dos conceptos principales: el estilo atribucional y la autoestima. Estos autores consideran que los delirios persecutorios son atribuciones causales externas que se evocan para prevenir auto-representaciones negativas. Se revisará con más detalle la evidencia a favor de la existencia de este sesgo en el estilo atribucional posteriormente en la sección de Razonamiento. En cuanto a la autoestima, Bentall y sus colaboradores propusieron inicialmente que la función defensiva de los delirios debería resultar en unos niveles altos o normales de autoestima. Sin embargo, los pensamientos paranoides se han encontrado sistemáticamente asociados con bajos niveles de autoestima (Freeman et al., 1998) y altos niveles de depresión (Candido & Romney, 1990; Ellett, Lopes, & Chadwick, 2003; Freeman et al., 2005; Johns et al., 2004; Martin & Penn, 2001; McKay, Langdon, & Coltheart, 2005) cosa que no sería de esperar si los delirios sirvieran efectivamente como defensa. Posteriormente Bentall y su grupo propusieron que la clave estaba en que, en las personas con pensamiento delirante, existiría una discrepancia entre la autoestima patente (que sería positiva) y la autoestima encubierta (que sería negativa), lo que ha mostrado ser un constructo muy difícil de investigar. Dos estudios recientes han encontrado estas discrepancias entre autoestima patente y encubierta en personas con delirios (McKay et al., 2007; Moritz, Werner, & von Collani, 2006) utilizando una versión adaptada del Test de Asociación Implícita (IAT) (Greenwald, McGhee, & Schwartz, 1998). Otros estudios también ha apoyado parcialmente esta predicción usando tareas de Stroop emocional (Lee, 2000) y el Test de Interferencia Pragmática (Krstev, Jackson, & Maude, 1999; Martin & Penn, 2002). Sin embargo, muchos estudios no han podido replicar estos hallazgos y otros han mostrado resultados poco concluyentes (Fear et al., 1996; Kinderman, Kaney, Morley, & Bentall, 1992; Lyon, Kaney, & Bentall, 1994). En cualquier caso, la mayoría de los estudios que han tratado de investigar en este concepto se han encontrado con que una de sus mayores dificultades fue la de encontrar un método válido y fiable para medir estas discrepancias (Garety & Freeman, 1999).

En general, la evidencia no apoya la hipótesis de una autoestima normal o alta en personas con delirios persecutorios tal y como predecía la teoría de Bentall y sus colaboradores. Por ejemplo, la mayoría de personas con delirios persecutorios muestra una autoestima normal o baja. Además, la depresión ha mostrado jugar un papel importante en las puntuaciones en autoestima de pacientes con pensamientos delirantes, del mismo modo que lo hace en la población general, lo que apunta hacia un procesamiento emocional normal en estos pacientes (Freeman et al., 1998). Finalmente, se ha encontrado que las puntuaciones en convicción sobre los pensamientos delirantes no correlacionan con unos

niveles de autoestima patente altos, lo que sería de esperar si los primeros cumplieran un papel defensivo. Con respecto a las medidas de discrepancia entre autoestima patente y encubierta, los estudios no han mostrado consistentemente que ésta se presente en los pacientes con delirios persecutorios, como predice la hipótesis central de Bentall y su grupo. Sin embargo, los datos son consistentes con la posibilidad de que existan dos tipos de paranoia.

Llegados a este punto, es interesante discutir estos dos tipos de paranoia propuestos originalmente por Trower & Chadwick (Trower & Chadwick, 1995) y denominados respectivamente paranoia del tipo “*pobre de mí*” y paranoia del tipo “*malo de mí*”. En ambos tipos la idea central es que los demás planean causar algún tipo de daño a la persona. De acuerdo con estos autores, sin embargo, la diferencia entre los dos tipos de paranoia residiría en si la persona cree merecer o no ese daño por parte de los demás. En la paranoia del tipo “*pobre de mí*”, la persona vería la maldad y el maltrato por parte de los otros como no merecido, mientras que en la paranoia del tipo “*malo de mí*” el individuo percibiría esta maldad como merecida por ser él mismo perverso o indigno. Esta teoría predice que la paranoia del tipo “*malo de mí*” estaría caracterizada por una baja autoestima, una evaluación negativa de los otros y unos niveles altos de autoevaluación negativa, ansiedad y depresión.

En apoyo a esta aproximación, Freeman y colaboradores (2001) encontraron que las personas con esquizofrenia o trastornos relacionados que pensaban que merecían ser dañados (paranoia del tipo “*malo de mí*”) estaban significativamente más deprimidos y tenían niveles más bajos de autoestima que aquellos que no pensaban que merecían sufrir daños. Posteriormente, Chadwick, Trower, Juusti-Butler, & Maguire (2005) replicaron estos resultados cuando encontraron que la paranoia del tipo “*malo de mí*” correlacionaba con niveles más altos de autoevaluaciones negativas, ansiedad y depresión, y niveles más bajos de autoestima. Más aún, estos autores encontraron que las diferencias entre los grupos en autoevaluaciones negativas y autoestima persistieron después de controlar las puntuaciones por depresión, lo que indica que estos dos factores pueden ser independientes en personas con delirios. Sin embargo, el supuesto de que estos dos tipos de paranoia pueden ser patrones estables fue cuestionado cuando Melo, Taylor y Bentall (2006) encontraron que la percepción de si se merece o no la persecución varía a lo largo del tiempo, lo que significa que un mismo paciente podría mostrar paranoia del tipo “*pobre de mí*” o del tipo “*malo de mí*” en diferentes momentos. Parece ser que esto depende de las experiencias previas diarias tal y como Bentall y Kaney (2005) habían demostrado previamente utilizando un diseño de priming. Por desgracia, no se tomaron medidas de autoestima en el estudio de Melo y colaboradores (Melo, Taylor, & Bentall, 2006) por lo que solo se pueden hacer inferencias acerca de las puntuaciones en la percepción de si merecían el daño o no, asumiendo que la autoestima correlacionaría con ellas del modo que predice la “teoría del ciclo atribuciones-

autorepresentaciones” de Bentall y colaboradores, (2001) y que se explica con más detalle en la sección de Razonamiento.

En resumen, a día de hoy existe considerable evidencia de que el afecto y los procesos relacionados con él tienen un papel muy importante pero no defensivo en el desarrollo del pensamiento paranoide. Los datos actuales apoyan la noción de que es probable que exista una relación circular, siendo la baja autoestima y la depresión solo dos de los múltiples factores de vulnerabilidad para desarrollar paranoia, la cual, por su parte, disminuiría la autoestima e incrementaría la depresión todavía más (Freeman, 2007). Sin embargo, debe hacerse notar de nuevo que la mayoría de los estudios mencionados se llevaron a cabo con pacientes psicóticos en general, y se sabe muy poco acerca de este tipo de relaciones específicamente en el trastorno delirante.

1.5.6. Factores motivacionales

La *necesidad de cierre* (*Need for Closure* o NFC) ha sido definida como un factor motivacional que contribuye al sesgo de “saltar a las conclusiones” y que está presente con frecuencia en los pacientes con delirios (Colbert & Peters, 2002). Esta necesidad de cierre fue definida originalmente por Kruglanski y colaboradores para referirse a un deseo de certeza (Kruglanski, 1989; Webster & Kruglanski, 1994). En efecto, se ha encontrado que los individuos con delirios muestran niveles más altos de esta necesidad de cierre que los controles sanos (Bentall & Swarbrick, 2003; Colbert & Peters, 2002; Colbert, Peters, & Garety, 2006; Freeman et al., 2006a; McKay, Langdon, & Coltheart, 2006; McKay et al., 2007) lo que, junto al sesgo de saltar a las conclusiones, haría que los pacientes con delirios fueran muy rígidos cognitivamente a la hora de tomar decisiones. Todos estos estudios apoyan la idea de que los factores motivacionales juegan un papel fundamental en el desarrollo de los delirios. Sin embargo, la flexibilidad cognitiva en sí misma no ha sido apenas estudiada en pacientes con trastorno delirante por el momento (Abdel-Hamid & Brune, 2008).

1.5.7. Razonamiento

Algunos investigadores han intentado identificar si existen sesgos o déficit en el razonamiento de los individuos con trastorno delirante. Sin embargo, tal y como Kemp y sus colaboradores apuntaron (1997) los pacientes con delirios no los tienen acerca de todo, así que no puede existir un déficit global en las capacidades de razonamiento. Si esto fuera cierto, podría ocurrir que estos déficit cognitivos, siendo tan sutiles, podrían ser solo detectables a través de una evaluación neuropsicológica, lo que justificaría un mayor esfuerzo investigativo en esta área.

Las teorías propuestas acerca de las anormalidades neurocognitivas presentes en los delirios podrían dividirse en tres líneas principales: las teorías de razonamiento probabilístico (saltar a las conclusiones ó JTC), la teoría de los sesgos atribucionales y la Teoría de la Mente (*Theory of Mind* ó ToM) (Kunert et al., 2007).

1.5.7.1. Saltar a las conclusiones (JTC)

Se ha encontrado de manera consistente que las personas con delirios requieren menos cantidad de información antes de tomar una decisión comparados con controles sanos (Garety & Freeman, 1999). Se ha planteado la hipótesis de que este sesgo a la hora de recopilar información conlleva una aceptación muy rápida de las creencias, incluso a pesar de que haya poca evidencia que las apoye, y de esta forma, podría convertirse en un factor a la hora de desarrollar y mantener los delirios. En otras palabras, los sesgos en la recopilación de datos podrían afectar a la formación y el mantenimiento de creencias al permitir la aceptación rápida de explicaciones implausibles (Freeman, 2007). También se ha propuesto que este sesgo de saltar a las conclusiones podría estar particularmente asociado con la dimensión de convicción de los delirios (Garety et al., 2005) y se cree que no depende de una toma de decisiones impulsiva y tampoco es consecuencia de un déficit de memoria (Garety & Freeman, 1999).

Es interesante que este mismo sesgo de saltar a las conclusiones se ha encontrado también en pacientes con esquizofrenia no paranoide (Moritz & Woodward, 2005), pacientes en los que los delirios han remitido (Peters & Garety, 2006) y familiares de primer grado de pacientes con psicosis (Van Dael et al., 2006). Además, este sesgo puede ocurrir también en personas sanas, pero los pacientes delirantes parecen tener la desventaja de un procesamiento de información sesgado, lo que les hace aceptar estas explicaciones implausibles más fácilmente (Moritz & Lincoln, 2008) y esto podría explicar la presencia del sesgo de saltar a las conclusiones incluso cuando los delirios no son manifiestos.

El razonamiento probabilístico ha sido estudiado principalmente utilizando un paradigma bayesiano. Los estudios que han utilizado este paradigma han mostrado consistentemente un sesgo de saltar a las conclusiones tanto en personas con delirios como en pacientes con esquizofrenia y trastorno delirante. Sin embargo, estos estudios muestran que, como grupo, las personas con delirios responden de acuerdo con las normas bayesianas, en contraste con una forma más conservadora de comportarse de los controles sanos. En general, estos hallazgos deberían ser interpretados como evidencia a favor de la existencia de una tendencia o sesgo (no un déficit) hacia la aceptación temprana de hipótesis que pueden contribuir, bajo ciertas condiciones, a inferencias erróneas y, por lo tanto, a la formación de delirios (Garety & Freeman, 1999).

Otras tareas empleadas para investigar los sesgos de razonamiento en personas con delirios incluyen las de estimación de probabilidad, comprobación de hipótesis, razonamiento inductivo y recopilación de datos y pensamiento lógico. Tomando en consideración los resultados de todos los estudios en conjunto podemos llegar a la conclusión de que las personas con delirios no tienen un sesgo en el razonamiento probabilístico, sino que más bien tienen un sesgo a la hora de recopilar información.

1.5.7.2. *Estilo atribucional*

Los sesgos atribucionales han sido estudiados extensivamente en las personas con delirios, aunque especialmente en el área de los delirios persecutorios (Bell et al., 2006b). La literatura sobre el estilo atribucional desarrollada por Bentall y su grupo ha estado íntimamente ligada a la teoría de que los delirios sirven como defensa, pero, como se ha comentado, un sesgo en el estilo atribucional no tiene por qué necesariamente servir una función defensiva. Dentro de la teoría del delirio como defensa se proponía que en los delirios persecutorios está implicado un estilo atribucional caracterizado por culpar a otras personas de los sucesos negativos y atribuirse a uno mismo los positivos. Bentall y colaboradores describieron este sesgo como una forma extrema del sesgo de autocomplacencia que está presente en toda la población como una forma de mantener la autoestima (Bentall et al., 1994). Esto apoyaría la visión de continuum de los delirios también en lo que se refiere al estilo atribucional. Sin embargo, la cuestión no es si los individuos con delirios tienen este sesgo de autocomplacencia para los eventos positivos, sino si se hacen atribuciones externas para los negativos, dado que los pensamientos paranoides tienen un contenido negativo.

De acuerdo con las últimas modificaciones del modelo atribucional de la paranoia, las atribuciones causales y las autorepresentaciones interactuarían en un proceso dinámico denominado “ciclo de atribución-autorepresentación” (Bentall et al., 2001). Según este modelo, las atribuciones y, por consiguiente, las autorepresentaciones, cambian con el tiempo, y diferentes tipos de atribuciones tendrían diferentes efectos sobre la disponibilidad actual de las autorepresentaciones. Específicamente, las atribuciones internas facilitarían la recuperación de las representaciones referidas a uno mismo y, de este modo, incrementarían las discrepancias entre lo que el individuo es en realidad y lo que le gustaría ser. Por otro lado, las atribuciones externas y personales resultarían en una percepción de actitudes negativas de los otros hacia uno mismo, e incrementarían las discrepancias entre uno mismo y los otros (como ocurre en los delirios persecutorios). Finalmente, las atribuciones externas y

situacionales no favorecerían la recuperación de autorepresentaciones negativas ni la percepción de las actitudes de los otros hacia uno mismo.

Aunque algunos estudios han encontrado que las personas con pensamiento delirante, las personas con tendencia al delirio y los familiares de primer grado de pacientes psicóticos muestran un sesgo hacia las atribuciones externas (Fear et al., 1996; Sharp, Fear, & Healy, 1997), otros estudios no han encontrado esas diferencias (Bommer & Brune, 2007; Janssen et al., 2006; McKay et al., 2005). Por otro lado, también se ha encontrado que los pacientes con delirios están particularmente inclinados a culpar a otras personas en lugar de a las situaciones o a la suerte, especialmente cuando se trata de eventos negativos y cuando el material es autoreferente (Garety & Freeman, 1999). Más aún, Langdon y colaboradores (Langdon, Corner, McLaren, Ward, & Coltheart, 2006) encontraron sesgos hacia el exterior en pacientes con delirios severos y moderados, pero no los encontraron en pacientes con delirios leves, lo que sugiere que este efecto puede ser específico a la severidad de la sintomatología (Bell et al., 2006b) y, de nuevo, apunta hacia la visión de continuo que se viene exponiendo.

En resumen, no hay una evidencia empírica firme de que los delirios persecutorios estén asociados con un estilo atribucional externalizante excesivo para los eventos negativos en las personas con trastorno delirante (Abdel-Hamid & Brune, 2008; Freeman, 2007).

1.5.7.3. *Teoría de la Mente (ToM)*

Frith (1992) propuso que los delirios de referencia y persecutorios nacen de una incapacidad de representar las creencias, los pensamientos y las intenciones de los demás, esto es, de un déficit en la “Teoría de la Mente” (Garety & Freeman, 1999). La teoría de la mente se refiere a la capacidad de entender los estados mentales (las creencias, deseos, sentimientos e intenciones) en uno mismo o en los otros (Frith & Frith, 2003). Esta aproximación sugiere que, dado que las personas con ideación persecutoria tienen ciertos problemas a la hora de entender las intenciones o los pensamientos de los otros, quizá el mecanismo para determinar los estados mentales ajenos es la causa de los pensamientos persecutorios. Sin embargo, aunque los déficit en teoría de la mente pueden estar presentes en personas con delirios persecutorios, no son ciertamente ni específicos ni necesarios para que se produzcan estas experiencias y su presencia en personas con pensamientos paranoides puede estar ligada, en realidad, a la presencia de síntomas negativos y trastornos del pensamiento (Freeman, 2007). De hecho, se ha encontrado que los déficits en teoría de la mente correlacionan con los síntomas psicóticos negativos, pero no con los positivos (Garety & Freeman, 1999). Más aún, los déficit en teoría de la mente parecen ser más un estado que un rasgo (Pickup & Frith, 2001) ya que los pacientes en remisión sintomática tuvieron un rendimiento tan bueno como los controles en tareas de teoría de la mente (Brune, 2005;

Frith, 2004) y estos déficit generalmente no están presentes en familiares no afectados de pacientes psicóticos (Kelemen, Keri, Must, Benedek, & Janka, 2004). Solo dos estudios han investigado la teoría de la mente en pacientes con trastorno delirante (Bommer & Brune, 2006; Walston, Blennerhassett, & Charlton, 2000) y, tomando los resultados en conjunto, se puede concluir que la teoría de la mente en los pacientes con trastorno delirante está generalmente intacta. Pero, de nuevo, la mayoría de los hallazgos han sido obtenidos en pacientes con esquizofrenia y deberían ser investigados más a fondo y replicados en pacientes con trastorno delirante.

1.5.8. Aproximaciones Evolutivas

Desde un punto de vista evolutivo, algunos autores han sugerido que, en lugar de ser síntomas de enfermedad o de mal funcionamiento, los delirios pueden servir una función adaptativa, y esto ha sido interpretado de formas diversas pero complementarias.

McKay y Dennet (2009) propusieron que las creencias erróneas que surgen del curso normal del sistema de formación de creencias pueden ser, en sí mismas, adaptativas. Ellos mantienen que las creencias erróneas pueden surgir tanto de los sistemas de formación de creencias normales como de los disfuncionales. Las falsas creencias que surgen de un sistema defectuoso son el centro de atención de la neuropsiquiatría cognitiva, y ya se han discutido con anterioridad en el presente trabajo. Pero el hecho de que el sistema falle, sin embargo, no significa necesariamente que no se pueda aplicar una perspectiva evolutiva. La evolución es un diseñador imperfecto debido a que está restringido económica, histórica y topográficamente, así que los sistemas desarrollados para representar la realidad pueden, en determinados momentos, no funcionar. Sin embargo, para estos autores, los candidatos más factibles para convertirse en creencias erróneas pero adaptativas pertenecen al grupo de las que surgen de un funcionamiento normal del sistema de formación de creencias.

Estos autores también sostienen que las creencias más fieles no tienen por qué ser las más adaptativas. El principal objetivo de la selección natural es garantizar el éxito reproductivo, pero un sistema sesgado hacia cometer los errores menos costosos serviría esta función incluso mejor que un sistema que fuera completamente preciso. Estos argumentos apuntan hacia la teoría de la gestión del error (Haselton & Buss, 2000; Haselton & Nettle, 2006; Haselton, 2007) que establece que los errores cognitivos (incluidas las creencias erróneas) no son necesariamente un mal funcionamiento que refleja limitaciones en el diseño evolutivo; más bien, estos errores podrían reflejar sesgos sistemáticos pero juiciosos que maximizan la adaptación, a pesar de que incrementan la tasa de error total. Esta teoría podría explicar los sesgos hacia la información amenazante anteriormente mencionados,

especialmente aquellos que se refieren a la detección de intenciones agresivas por parte de otros, especialmente si éstos pertenecen a un grupo diferente. Otros estudios (Walston, David, & Charlton, 1998; Zolotova & Brune, 2006) también han encontrado este sesgo selectivo hacia la detección de agresividad por parte de personas extrañas, especialmente en hombres. Además, también se han encontrado sesgos que producen inferencias excesivas acerca de la posibilidad de que la comida esté contaminada. Otras predicciones de la teoría de gestión de errores apuntarían hacia la existencia de un sesgo similar en cuanto al interés sexual. Esta predicción encuentra apoyo empírico en los estudios de Brune (2001; 2003a) sobre la erotomanía.

En resumen, McKay y Dennet postulan que los delirios son el producto de unos sistemas que han evolucionado de acuerdo con los principios de la teoría de gestión de errores. De esta forma, son adaptativas en el sentido de que garantizan una mejor respuesta al entorno de lo que lo haría un sistema totalmente exacto.

Por su parte, Hagen (2008) ha propuesto una perspectiva evolutiva alternativa de la formación y el mantenimiento de los delirios. Él propone que los delirios han evolucionado para contrarrestar un fallo social grave. Los delirios cumplirían esta función por medio del engaño a otras personas que, a cambio, proporcionarían los beneficios sociales que se han perdido. De acuerdo con este autor, el estrés social funcionaría como una presión selectiva a la hora de causar el delirio. Los fallos sociales graves impedirían al individuo conseguir beneficios sociales en tres dominios: el intercambio social, la defensa y el emparejamiento. Curiosamente, los temas delirantes que se han descrito tradicionalmente no son aleatorios, sino que casi encajan perfectamente con estos tres dominios. De manera particular, los delirios de grandiosidad y la erotomanía funcionarían incrementando el valor social de la persona que los mantiene, incrementando así sus posibilidades de conseguir amigos, aliados y otros beneficios sociales; los delirios somáticos indicarían que la persona que los posee está enferma y merece ayuda, y resultarían en la consecución de ayuda por parte de otros en el caso de que la persona cayera realmente enferma; y los delirios persecutorios incrementarían el valor del que los sostiene como suministrador de información sobre amenazas al grupo y esto resultaría en un incremento de la cooperación intra grupo y un descenso de los conflictos internos. De acuerdo con Hagen, los delirios celotípicos son el resultado del incremento de la vigilancia y no se generan a través del engaño. De esta forma, el desarrollo de delirios y el engaño de los demás que los acompañan serían la solución a los problemas adaptativos.

Sin embargo, el coste del engaño en los grupos humanos es muy alto, consistiendo generalmente en la terminación de la relación social con la persona que engaña. Por ello, este mecanismo solo lo utilizarían aquéllos que no tienen nada que perder, esto es, aquéllos que

ya han perdido todos los beneficios sociales, lo que de nuevo apunta hacia un mecanismo que funcionaría de acuerdo a los principios de la teoría de gestión de los errores que ya se ha mencionado.

Para demostrar que los delirios son una adaptación en el sentido que Hagen propone se debe demostrar que algunos supuestos son ciertos. Primero, si son la causa, los problemas sociales deberían preceder a la aparición de los delirios. Esto ha sido parcialmente demostrado en varios estudios en poblaciones psiquiátricas (Cameron, 1943; Kaffman, 1981; Kay, Cooper, Garside, & Roth, 1976; Kendler, 1982; Lemert, 1962; Retterstöl, 1966), en estudios longitudinales (Janssen et al., 2003; Spauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen, & van Os, 2006), estudios con inmigrantes y refugiados (Carpenter & Brockington, 1980; Chiu & Rimón, 1987; Ettinger, 1959; Ettinger, 1960; Kendler, 1982; Ødegaard, 1932; Westermeyer, 1989) y estudios sobre el status socioeconómico bajo (Kendler, 1982; Mirowsky & Ross, 1983; Robins, Locke, & Regier, 1991). En segundo lugar, debe demostrarse que los delirios producen algún tipo de beneficio social, lo que solo se ha demostrado en sociedades pequeñas. También, para engañar a otros, los individuos con delirios deberían comportarse de forma acorde al tema de su delirio, y este parece ser el caso en la mayoría de ellos. Además, si los delirios son una adaptación, deben ser universales, y los delirios deben encontrarse en diferentes culturas, lo que parece estar demostrado dado que las diferencias transculturales son muy escasas. Por último, una vez que se obtengan los beneficios sociales, los delirios deberían desaparecer. Esto solo sería aplicable a los grupos de pequeño tamaño en los que se ha demostrado que los delirios producen ciertos beneficios sociales. Sin embargo, tanto en las sociedades pequeñas como en las sociedades occidentales más pobladas, las variables sociales positivas se han visto consistentemente asociadas a una remisión de los delirios.

En resumen, de acuerdo con Hagen, los delirios son una respuesta defensiva a los problemas sociales que han evolucionado gracias a su capacidad para proporcionar beneficios sociales a aquéllos que las sostienen.

1.5.9. Modelos integradores de los delirios

1.5.9.1. Modelo cognitivo de anticipación de amenaza de los delirios persecutorios.

El hecho de conceptualizar los delirios como creencias ha posibilitado una enorme apertura teórica hacia el estudio psicológico de estos fenómenos. El modelo de anticipación de la amenaza (Freeman et al., 2002; Freeman & Garety, 2004; Freeman et al., 2006b) se construye explícitamente sobre la idea de que existen múltiples factores responsables del desarrollo y el mantenimiento de la paranoia. Además, el modelo atiende a la naturaleza multidimensional de las experiencias persecutorias. De este modo, existirán factores

específicos que influyen en el contenido del delirio, en la convicción y la persistencia con que se mantiene la idea delirante y en el malestar asociado a ella. Es más probable que las ideas persecutorias se conviertan en un delirio cuando existen sesgos en el razonamiento tales como una recopilación de datos reducida (saltar a las conclusiones) (Freeman et al., 2006b; Garety & Freeman, 1999), un fallo a la hora de generar o considerar explicaciones alternativas de las experiencias (Freeman et al., 2004) y/o un fuerte sesgo de razonamiento confirmatorio (Freeman, Garety, McGuire, & Kuipers, 2005). De acuerdo con este modelo, la ansiedad rasgo tiene un papel directo en la formación de los delirios persecutorios y el mantenimiento de los mismos también está relacionado con ciertos tipos de reacciones emocionales. Dado que los delirios son creencias acerca de amenazas, se mantendrán por los mismos mecanismos que mantienen la ansiedad, tales como la autofocalización y los comportamientos de seguridad (Clark, 1999). Dicho de forma breve, este modelo establece que los factores psicológicos implicados en la formación y el mantenimiento de los delirios persecutorios incluyen experiencias anómalas producidas por disfunciones cognitivas o drogas (Frith, 1992; Hemsley, 1994), procesos afectivos tales como ansiedad, preocupación y sensibilidad interpersonal, sesgos de razonamiento, como confirmación de creencias, saltar a las conclusiones e inflexibilidad en las creencias, y factores sociales como el aislamiento o ciertos traumas.

1.5.9.2. Integración de teorías motivacionales y de déficit del delirio.

McKay y colaboradores (McKay et al., 2007) propusieron que la visión más completa acerca de la formación de los delirios implicaría que las aproximaciones motivacionales y de déficit se unificaran de una forma teórica. Los factores motivacionales estarían relacionados con las discrepancias entre la autoestima patente y la encubierta (cumpliendo una función defensiva) y la necesidad de cierre (NFC). Estos motivos afectarían al primer factor dentro de la teoría de los dos factores de Coltheart y colaboradores, produciendo una percepción anómala del entorno.

1.5.9.3. Estructura cognitiva y afectiva de los delirios paranoides.

Bentall y colaboradores (Bentall et al., 2009), en un intento innovador de estudiar los delirios, utilizaron un diseño transdiagnóstico para investigar los factores cognitivos y emocionales relacionados con estos síntomas a lo largo de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y en pacientes con depresión. Utilizando modelos de ecuaciones estructurales llegaron a la conclusión de que tanto los factores cognitivos como los factores afectivos contribuyen a la hora de desarrollar y mantener los delirios y lo hacen de manera independiente. Sus análisis mostraron que los delirios están asociados con una combinación de estilos de pensamiento pesimista (baja autoestima, estilo explicativo pesimista, emociones

negativas) y una ejecución cognitiva dañada (función ejecutiva, saltar a las conclusiones y teoría de la mente).

1.6. Neuropsicología y trastorno delirante.

La precisión y sensibilidad de las técnicas neuropsicológicas las convierte en herramientas muy útiles a la hora de investigar alteraciones del comportamiento pequeñas y algunas veces muy sutiles (Lezak, 2004). Tal y como venimos discutiendo, la investigación en neuropsiquiatría cognitiva ha mostrado que al menos algunos delirios son de origen neuropsicológico (McKay et al., 2007). Sin embargo, a lo largo del presente trabajo hemos venido demostrando que la investigación neuropsicológica en personas que sufren trastorno delirante es muy escasa, está fragmentada, las muestras son pequeñas y los resultados están diseminados a lo largo de múltiples teorías y modelos.

Existen muy pocos ejemplos de investigación neuropsicológica en pacientes con trastorno delirante y los describiremos brevemente a continuación.

Evans y colaboradores (Evans, Paulsen, Harris, Heaton, & Jeste, 1996) compararon catorce sujetos con trastorno delirante y cincuenta pacientes diagnosticados con esquizofrenia ajustando la edad y la edad de inicio del trastorno. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre ellos en factores tales como la atención, las habilidades motoras, la psicomotricidad, la memoria, la abstracción y la flexibilidad. Las puntuaciones en las tareas neuropsicológicas fueron ligeramente superiores en el grupo de pacientes con trastorno delirante, pero la muestra era demasiado pequeña para que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

Herlitz y Forsell (1996) estudiaron la memoria episódica de sesenta y seis pacientes ancianos, algunos de los cuales se sospechaba que cumplían criterios para trastorno delirante (n=33). Estos autores encontraron que, en aquellos pacientes que se sospechaban con trastorno delirante, la memoria episódica estaba ligeramente dañada, particularmente en el recuerdo libre, pero no encontraron otros tipos de déficits cognitivos en estos pacientes al compararlos con el resto de pacientes ancianos.

Fujii, y su grupo (Fujii, Ahmed, & Takeshita, 1999) estudiaron dos pacientes con trastorno delirante de tipo erotomaniaco utilizando del Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Encontraron que ambos pacientes mostraban déficits en flexibilidad cognitiva y aprendizaje asociativo, tal y como lo mostraban las puntuaciones en el citado test. Estos resultados sugerían un déficit en la función ejecutiva, lo que replicaba los datos aportados previamente por Jibiki et al. (Jibiki et al., 1994) que mostraban una relación entre bajas puntuaciones en el WCST y disfunciones cognitivas frontales en un paciente con delirios monosintomáticos. Fujii y colaboradores concluyeron que la erotomanía podía estar asociada

con déficits en flexibilidad cognitiva y aprendizaje asociativo mediados por los sistemas frontales subcorticales. Este déficit en flexibilidad cognitiva podría contribuir al mantenimiento de las creencias delirantes.

Conway y colaboradores (Conway et al., 2002) no encontraron diferencias significativas en habilidades sensoriales y razonamiento complejo (utilizando el Iowa Gambling Task) entre pacientes con trastorno delirante (n=10) y controles sanos. Estos autores concluyeron que los pacientes con trastorno delirante podrían tener un “*set cognitivo*” que les predispone a llegar a una conclusión con una evidencia significativamente menor que los sujetos normales. Además, estos resultados sugieren que el estilo de razonamiento se extiende a situaciones y eventos más allá de la temática delirante.

Bommer y Brune (2006), en un estudio en el que evaluaban las habilidades sociales y la función ejecutiva utilizando el WCST en pacientes con trastorno delirante, encontraron que los pacientes cometían un mayor número de errores perseverativos que los controles sanos, pero que las habilidades cognitivas sociales permanecían intactas en ambos grupos. En un trabajo posterior (Bommer & Brune, 2007) estos mismos autores estudiaron el estilo atribucional junto con la flexibilidad cognitiva comparando un grupo de 22 pacientes con trastorno delirante con un grupo semejante de controles. Estos autores encontraron que solo los pacientes con trastorno delirante que tenían depresión comórbida cometieron más errores totales y errores perseverativos en el WCST que los controles. De este modo, sus resultados no apoyaban la existencia de un déficit cognitivo en los pacientes con trastorno delirante, pero apuntaban hacia la importancia de evaluar la psicopatología comórbida en estos pacientes.

Más recientemente, Lapcin y colaboradores han publicado los resultados de dos estudios en los que comparaban pacientes con trastorno delirante, pacientes con esquizofrenia paranoide, pacientes con esquizofrenia no paranoide y controles sanos en variables neuropsicológicas (Lapcin et al., 2008a; Lapcin et al., 2008b). Por un lado, no encontraron diferencias entre los pacientes con trastorno delirante y pacientes con esquizofrenia de cualquiera de los tipos en atención verbal sostenida, aunque todos los grupos de pacientes tuvieron un peor rendimiento que los controles en las medidas atencionales. Por otro lado, estos autores no encontraron diferencias en aprendizaje verbal y memoria entre pacientes con trastorno delirante y pacientes con esquizofrenia paranoide, pero ambos grupos estaban por debajo de los controles y por encima de los pacientes con esquizofrenia no paranoide. Estos resultados, de nuevo, apoyan la visión de continuo de síntomas y déficit entre la población general sana y los diferentes tipos (o severidad) de trastornos.

Finalmente, en un estudio muy reciente, Brune y sus colaboradores (Brune, Basilowski, Bommer, Juckel, & Assion, 2010) evaluaron la relación entre maquiavelismo y función ejecutiva en pacientes con trastorno delirante (n=22) dado que ya se había encontrado previamente una relación positiva entre estas variables en pacientes con la enfermedad de Parkinson. En el estudio de Brune y colaboradores no existieron diferencias entre pacientes y controles en el grado de maquiavelismo, pero dentro del grupo de pacientes, el maquiavelismo correlacionó de forma significativa con el número de errores perseverativos en el WCST. Más aún, esta variable era el mejor predictor de maquiavelismo en la muestra de pacientes con trastorno delirante. Los autores sugirieron que esta asociación entre maquiavelismo y función ejecutiva podría estar mediada por un déficit dopaminérgico en el córtex prefrontal.

1.7. Aportaciones de la neuropsicología al estudio del trastorno delirante y el delirio.

La relación entre ciertas lesiones en diferentes regiones del cerebro y los delirios monotemáticos se ha demostrado en repetidas ocasiones. Sin embargo, estas mismas regiones no han sido exploradas en pacientes con trastorno delirante por el momento. Dado que los deterioros de regiones como el sistema límbico y las estructuras subcorticales del hemisferio izquierdo (Cummings, 1985; 1992; Davison & Bagley, 1969) se han relacionado con los delirios monotemáticos, sería interesante estudiar estas mismas regiones en pacientes con trastorno delirante, y esto podría hacerse a través de la evaluación neuropsicológica (por ejemplo, evaluando las funciones ejecutivas). Además, tal y como se ha mencionado anteriormente, la investigación en otras funciones tales como la atención, el aprendizaje, la memoria, la percepción, la planificación y el pensamiento lógico podría darnos algunas pistas de algunos deterioros neuropsicológicos sutiles que podrían estar presentes en individuos con delirios, y que se suponen que están intactos en los pacientes con trastorno delirante (a pesar de que apenas se han investigado). Más aún, las características neuropsicológicas de los pacientes con trastorno delirante podrían ayudar a clarificar el correspondiente endofenotipo, lo que podría, por su lado, ayudar en la investigación genética tanto de este como de otros trastornos psicóticos (Cannon & Keller, 2006).

De acuerdo con Maher, los delirios provienen primariamente de anormalidades neuropsicológicas que resultan en percepciones anómalas (1974; 1988; 2003; 2005). La visión de Maher podría encontrar apoyo empírico si se encontraran estas disfunciones perceptuales de origen neuropsicológico, pero hasta la fecha, esto no se ha investigado en pacientes con trastorno delirante.

Coltheart y colaboradores (2007) propusieron que, junto con una anomalía perceptual, debería estar presente un segundo factor para que un delirio ocurriera. Este segundo factor se refiere a un daño en el sistema de evaluación de creencias asociado con el

córtex frontal derecho, y, tal y como se ha mencionado anteriormente, esta alteración ya se ha encontrado en los delirios monotemáticos de origen neurofisiológico. Sin embargo, esta región no ha sido investigada hasta la fecha en pacientes con trastorno delirante. Tal y como ya se ha expuesto, las herramientas neuropsicológicas podrían ayudar a clarificar el papel de esta región en los delirios funcionales.

Con respecto a los sesgos atencionales, se ha encontrado consistentemente que, ante los estímulos amenazantes, las personas con delirios muestran una percepción exagerada (Bentall et al., 2001; Fear et al., 1996; Gilleen & David, 2005), una excesiva atención (Wessely et al., 1993) y un mayor recuerdo de estos contenidos (Blackwood et al., 2001), al tiempo que evitan información que podría desconfirmar sus creencias delirantes (Buchy, Woodward, & Liotti, 2007; Woodward et al., 2006), lo que contribuye a la formación y mantenimiento de los delirios. La investigación neuropsicológica con pacientes diagnosticados con trastorno delirante podría proporcionar información acerca de cómo estos pacientes atienden a la información, tanto si es relevante como si no al contenido de su delirio. Si el procesamiento atencional está dañado en estos pacientes independientemente del contenido de la información, esto significaría que la disfuncionalidad no está restringida al delirio y que el déficit cognitivo en los pacientes con trastorno delirante es extensivo en lugar de limitado, pero, de nuevo, esto no ha sido explorado hasta la fecha en pacientes con trastorno delirante.

El papel de los factores afectivos tales como la ansiedad y la depresión en los delirios ha sido estudiado de forma extensiva y a día de hoy se puede concluir con bastante certeza que existe una relación circular entre los síntomas y las emociones (Freeman, 2007; Woodward et al., 2007).

Las teorías que se refieren a los déficits o los sesgos en el razonamiento de los pacientes con delirios serían posiblemente las más favorecidas a la hora de beneficiarse de los resultados de la investigación neuropsicológica en los pacientes con trastorno delirante. Hasta la fecha, la investigación ha demostrado consistentemente que existen sesgos de razonamiento en las personas con delirios (tanto en personas con esquizofrenia como en pacientes con trastorno delirante) que se describen más exactamente como sesgos a la hora de recopilar datos, esto es, una tendencia de las personas con delirios a recoger menos evidencia que los controles de modo que “saltan a las conclusiones” (Garety & Freeman, 1999; Garety et al., 2005). Pero este sesgo de saltar a las conclusiones podría depender de factores de impulsividad o motivacionales que todavía no han sido estudiados en pacientes con trastorno delirante (Bentall et al., 2001; Bottlender, Buchberger, Hoff, & Moller, 1999). Más aún, se ha argumentado que este sesgo de saltar a las conclusiones junto con la necesidad de cierre motivacional, que han sido consistentemente encontrados en pacientes con delirios (Colbert

& Peters, 2002), podrían contribuir de forma conjunta para desarrollar un sistema cognitivo rígido. Sin embargo, la flexibilidad cognitiva no ha sido explorada extensivamente en pacientes con trastorno delirante hasta la fecha.

Asimismo, también se ha encontrado evidencia a favor de un sesgo atribucional externalizante en personas con delirios persecutorios, lo que les lleva a culpar a agentes externos de los eventos negativos (Fear et al., 1996; Sharp et al., 1997), especialmente cuando se trata de información autoreferencial (Garety & Freeman, 1999). Además, las personas con delirios persecutorios o de cualquier otro tipo podrían tener dificultades a la hora de representar los estados mentales de los demás (déficits en teoría de la mente), aunque estos déficits podrían estar relacionados con un factor de razonamiento más general. Pero este factor de razonamiento general no ha sido estudiado en pacientes con trastorno delirante por ahora. De este modo, hoy no se puede concluir si los pacientes con trastorno delirante muestran un problema de razonamiento específico o general. Estudiar los déficits atribucionales y de teoría de la mente específicamente en pacientes con trastorno delirante completaría el marco general y aclararía el papel de esos factores en la formación y el mantenimiento de los delirios.

Por último, los estudios más recientes que han utilizado pacientes dentro del espectro de la esquizofrenia han mostrado que los delirios están directamente relacionados con una función ejecutiva dañada (Bentall et al., 2009). Sin embargo, hasta la fecha, existe una evidencia muy limitada sobre las funciones ejecutivas en los pacientes con trastorno delirante (Kunert et al., 2007). Dado que éstas están directamente vinculadas a la sintomatología del trastorno delirante, los aspectos de la función ejecutiva tales como la toma de decisiones, la impulsividad, la rigidez, las dificultades en cambiar el foco de atención y los déficits o sesgos de memoria se convierten en aspectos esenciales que deberían ser investigados utilizando medidas neuropsicológicas en pacientes con trastorno delirante.

1.8. Integrando los modelos del delirio

Recordando que la mayoría de los estudios en este área se han centrado en pacientes con esquizofrenia y que muy pocos de ellos se han replicado en pacientes con trastorno delirante, a continuación se ofrece un intento intuitivo y puramente especulativo de integrar todas las teorías de la formación y mantenimiento de los delirios que han obtenido apoyo empírico y que se han mencionado en el presente trabajo (ver figura 2).

Existe una firme evidencia de que, en los pacientes con trastorno delirante, los sesgos atencionales hacia ciertos tipos de información están presentes, particularmente hacia la información relativa a las amenazas, la autoreferencia y la información confirmatoria del delirio (BADE). Esto podría ser el resultado de un mecanismo adaptativo, tal y como han

propuesto y demostrado algunas teorías evolutivas. Estos sesgos podrían forzar al individuo a experimentar percepciones anómalas a través de la generación de ansiedad o estrés y podrían ser el detonante inicial de un posterior desarrollo delirante. Estos procesos defectivos podrían también funcionar en un nivel emocional y podrían estar relacionados con la toma de decisiones emocionales en el sentido que Damasio y colaboradores han propuesto tradicionalmente (p.e., Damasio, 1996).

Por otro lado, también se ha encontrado consistentemente que los pacientes con cuadros delirantes están sesgados hacia la búsqueda de explicaciones, esto es, muestran un sesgo de “necesidad de cierre” (NFC). Este sesgo podría funcionar como el componente motivacional hacia el sesgo de “saltar a las conclusiones” (JTC). Los individuos sentirían una

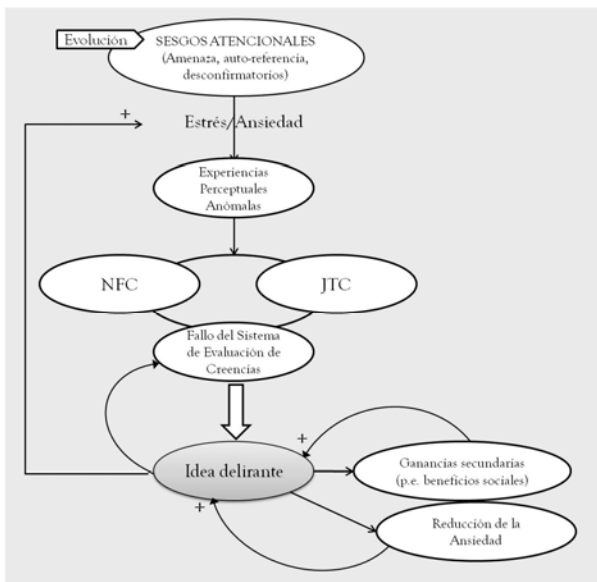


Figura 2: Modelo integrador de las teorías del delirio con base empírica

fuerte necesidad de explicar una experiencia extraña y tomarían la primera explicación disponible. Pero algún otro proceso debe estar dañado para permitir que el individuo mantenga una creencia infundada de manera delirante. El sistema de evaluación de creencias, que ha sido localizado en el lóbulo frontal derecho, podría ayudar al individuo a rechazar esta creencia errónea. Pero, en estos pacientes, el proceso podría estar ligeramente dañado o sesgado, conduciendo así a la aceptación de creencias infundadas o implausibles.

El mantenimiento de las creencias delirantes, finalmente, podría provenir de la reducción de ansiedad que produce el hecho de contar con una explicación. También podría funcionar a través de un incremento en la ansiedad/estrés y los síntomas emocionales, que podrían así incrementar las percepciones anómalas y comenzar con el ciclo de nuevo. Además, las ideas delirantes también podrían mantenerse a través de las ganancias secundarias que proporciona la enfermedad, tal y como Hagen (2008) proponía. O, quizá, se mantienen precisamente porque el sistema de evaluación de creencias está dañado (déficit en flexibilidad cognitiva) e impide que el individuo reconozca la implausibilidad de la creencia

delirante. En resumen, los delirios podrían surgir a partir del fallo en uno o en varios de estos procesos.

Como se ha discutido anteriormente, es posible que la investigación neuropsicológica pueda aportar pistas sobre estos fallos o sesgos en cada uno de los pasos de este proceso. La investigación empírica, y, específicamente, la neuropsicológica en pacientes con trastorno delirante es muy infrecuente. Sin embargo, la evaluación neuropsicológica podría suponer un apoyo definitivo a algunas de las teorías que se han mencionado en la presente revisión. Todas las aproximaciones teóricas mencionadas se podrían beneficiar de la investigación de los correlatos neuropsicológicos del trastorno delirante, proporcionando nueva información sobre los delirios que no ha sido ofrecida hasta la fecha.

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tal y como se ha expuesto en el capítulo introductorio, la investigación neuropsicológica en el delirio es muy escasa, y generalmente, hasta ahora, se ha llevado a cabo mayoritariamente con grupos de pacientes con esquizofrenia paranoide. Por ello, tal y como se indicaba allí, no es apropiado extraer conclusiones generales sobre el delirio cuando los datos con los que se cuenta provienen de grupos en los que la contaminación por otros síntomas o por los propios tratamientos se conoce y se sabe extensa.

Nuestro punto de partida es la idea de que utilizando otros grupos menos contaminados se puede obtener un conocimiento más completo de los factores neuropsicológicos relacionados directamente con el delirio. A partir de esto, planteamos la hipótesis de que diferentes grados de ideación delirante están relacionados con diferentes patrones y diferentes grados de severidad en los déficits neuropsicológicos. De este modo, los pacientes con trastorno delirante exhibirán deterioros por debajo de los pacientes con esquizofrenia, pero, a su vez, estos déficits serán mayores a los de la población general sana. Y, más aún, dentro de la población sana, aquéllos individuos que muestren un mayor grado de ideación delirante también mostrarán una mayor disfunción neuropsicológica.

Para poner a prueba esta hipótesis, la presente tesis se propone como objetivo general investigar cuáles son los perfiles neuropsicológicos de las personas que sufren delirios, particularmente de los pacientes con trastorno delirante, porque entendemos que ellos proporcionan una oportunidad única de estudiar este fenómeno sin la confusión que pueden producir otros síntomas psicóticos tanto positivos como negativos, como es el caso en la esquizofrenia. Pero no solo en pacientes, sino que también se estudiará si existe algún tipo de correlato neuropsicológico en población general sana asociado a síntomas de ideación delirante, ya que esto podría proporcionar pistas sobre una posible relación causal entre el delirio y el funcionamiento neuropsicológico. Para desarrollar este objetivo general, la tesis consta de tres partes fundamentales.

En la primera parte, se realizará una revisión teórica exhaustiva de la investigación realizada hasta la fecha acerca del delirio y se repasarán las diversas perspectivas teóricas sobre su formación y mantenimiento. El objetivo de esta primera parte será el de encuadrar el fenómeno delirante desde una perspectiva histórica y teórica, y el de justificar la investigación neuropsicológica en este área.

Como ya se ha mencionado, la investigación neuropsicológica en el trastorno delirante es muy escasa. No obstante, los pocos estudios que existen hasta la fecha parecen indicar que existen ciertos déficits neuropsicológicos en los pacientes con este trastorno. Por todo esto, el objetivo de la segunda parte de esta tesis estará centrado en la investigación empírica de los correlatos neuropsicológicos asociados al trastorno delirante en una muestra amplia de pacientes con este trastorno. Por un lado, se describirán las relaciones entre el funcionamiento neuropsicológico, la sintomatología y la funcionalidad psicosocial en el trastorno delirante. Por otro, se compararán estos pacientes con un grupo de controles sanos en cuanto a su funcionamiento neuropsicológico, concretamente en las áreas de flexibilidad cognitiva, memoria y aprendizaje.

Por último, una vez comprobado que existen patrones de déficits neuropsicológicos claros en los pacientes con trastorno delirante, y que éstos se sitúan por debajo de los encontrados sistemáticamente en pacientes con cuadros psicóticos más graves, nos planteamos si se podrían encontrar patrones similares, aunque más leves, en la población general sana. Para responder a esta cuestión, el objetivo de la tercera parte de esta tesis será el de explorar la asociación entre la ideación delirante subclínica y la función neuropsicológica en una muestra de población general sana. Para ello, primero describiremos el proceso de adaptación a la población española de una escala de evaluación de la ideación delirante (el GPTS-E) que nos proporcionará, posteriormente, una medida de la ideación delirante con la que comparar el rendimiento neuropsicológico.

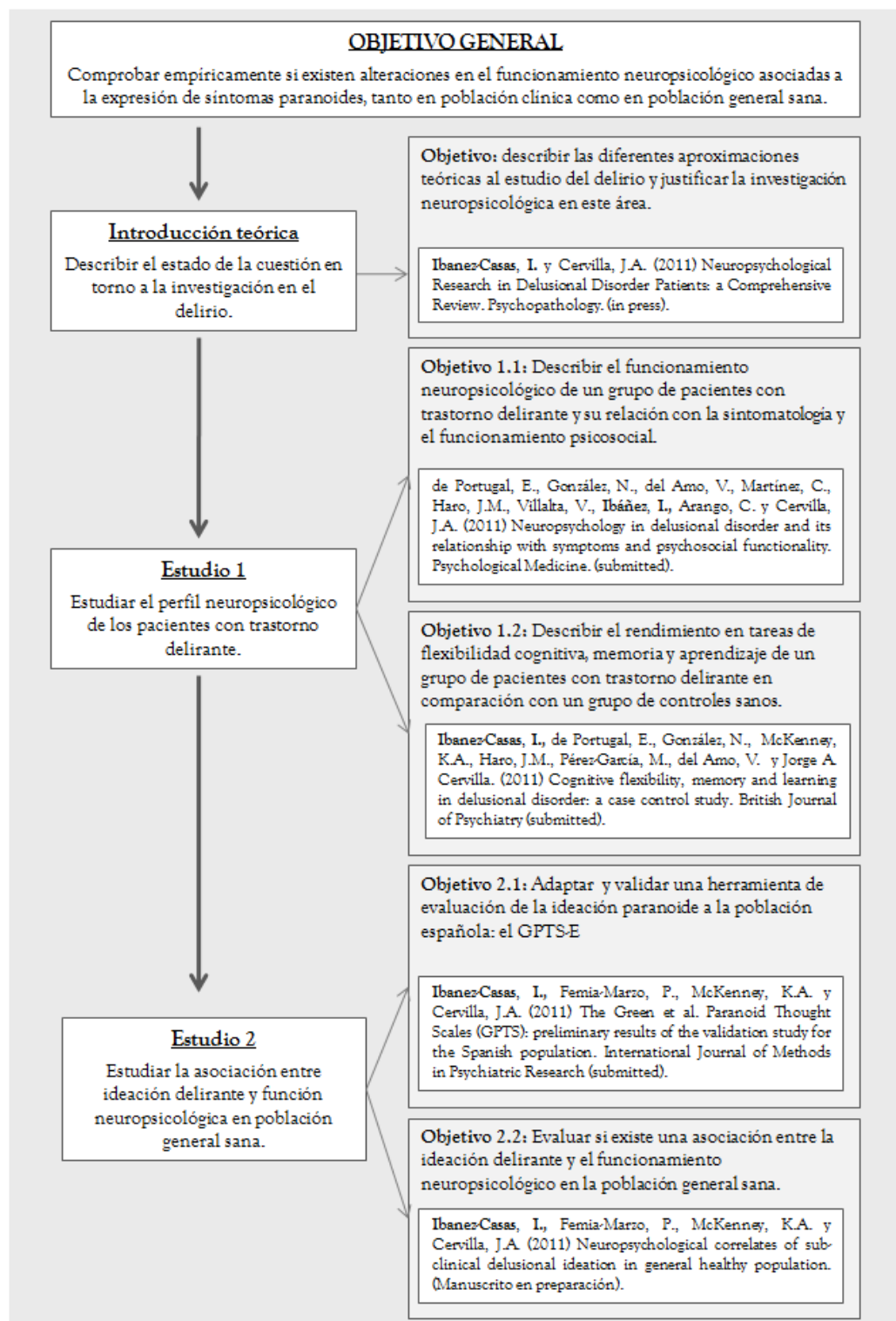


Figura 1: Objetivos de la presente tesis.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Dado que en las secciones siguientes se ofrecen los estudios en los que se ha basado la presente tesis al completo, no nos detendremos aquí a repetir lo que se podrá encontrar en cada uno de ellos. No obstante, sí ofrecemos a continuación una breve descripción de los materiales y métodos utilizados en cada una de los estudios.

IV.1. REVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL DELIRIO.

En la primera parte, que se corresponde con la revisión teórica y que ya ha sido expuesta en el capítulo introductorio de la presente tesis, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura existente hasta la fecha sobre la investigación neuropsicológica en el delirio. Para ello, se utilizó una estrategia de búsqueda incluyendo bases de datos electrónicas como ISI Web of Knowledge, Pubmed, Medline, Scopus o PsychInfo, analizando todas las publicaciones y referencias relevantes. Para esta búsqueda, se utilizaron los siguientes términos clave, por separado y en varias combinaciones: *delusions*, *delusional disorder*, *paranoia*, *paranoid*, *neuropsychology*, *executive functions*, *cognitive flexibility*, *memory*, *learning*. Aunque la mayoría de artículos revisados estaban escritos en lengua inglesa, también se hicieron búsquedas con estos términos en español, y los artículos encontrados también fueron incluidos en la revisión posterior. No se incluyó ningún límite respecto a la fecha de publicación. Para la inclusión o no de cada artículo en la revisión posterior, se utilizó la información contenida en los resúmenes (abstract). En total, se analizaron alrededor de 350 referencias, entre artículos publicados en revistas, libros y capítulos de libros, de las cuales, 177 fueron finalmente incluidos en el manuscrito definitivo (ver anexo 1).

IV.2. ESTUDIO 1: NEUROPSICOLOGÍA DE TRASTORNO DELIRANTE

El primer estudio empírico consta de dos partes. En la primera parte se estudia una muestra de 86 pacientes con trastorno delirante desde el punto de vista de su sintomatología, su funcionamiento neuropsicológico y su funcionalidad psicosocial. Esta muestra de pacientes se obtuvo a través del registro informatizado del Servicio de Salud Mental de Sant Joan de Déu, en Barcelona. Sobre el total de pacientes con un diagnóstico confirmado de trastorno delirante incluidos en este registro electrónico (n=370) se tomó una muestra transversal de 106 pacientes. De ellos, 20 no fueron incluidos debido a que no cumplían los criterios de inclusión y/o exclusión. De este modo, la muestra final consistió en un total de 86 pacientes con trastorno delirante. Todos ellos fueron evaluados neuropsicológicamente

con una batería que incluía medidas de atención, de memoria verbal y aprendizaje, de memoria de trabajo, de abstracción y flexibilidad y de capacidad visuoespacial. Además de esto, se utilizaron diversas herramientas clínicas para la evaluación de la psicopatología, incluyendo la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, versión clínica (SCID-I CV, First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2001), la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, First et al., 2001; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987; Peralta & Cuesta, 1994) y la Escala de Evaluación de la Actividad Global (Global Assessment of Functioning, GAF, APA, 2000). Por lo que respecta al análisis estadístico de los datos, en primer lugar se transformaron las puntuaciones de las medidas neuropsicológicas a puntuaciones T normalizadas, para permitir las comparaciones entre las distintas áreas estudiadas. Asimismo, se realizó un análisis factorial con los datos de la PANSS procedentes de estos pacientes, y se encontraron cuatro factores sintomáticos: “Paranoide”, “Cognitivo”, “Esquizoide” y “Afectivo”. Finalmente, se analizaron las relaciones entre estos cuatro factores sintomáticos, las cinco áreas neuropsicológicas y el funcionamiento psicosocial en estos pacientes.

Posteriormente, en la segunda parte de este estudio, se añadió un grupo de controles sanos (n=343) a esta muestra de pacientes. Estos controles sanos procedían de diversos centros de formación para desempleados en la provincia de Granada. Para asegurar el estatus de control, todos estos participantes fueron evaluados utilizando la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini International Neuropsychiatric Shedule (M.I.N.I., Sheenan, Lecrubier, Hergueta, Ferrando, & Soto, 1998). La evaluación neuropsicológica de estos controles incluyó algunas de las pruebas que se habían administrado previamente a los pacientes con trastorno delirante. Concretamente, la batería neuropsicológica estaba compuesta por el Trail Making Test (TMT, Army Individual Test Battery, 1944), el test de Stroop de colores y palabras (STROOP, Golden, 1994), el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC, Benedet & Alejandro, 1998) y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Heaton, 2000). Los análisis para la comparación de las puntuaciones de pacientes y controles en estas medidas se controlaron por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido, calculado por la fórmula de Bilbao-Bilbao y Seisdedos (2004).

IV.3. ESTUDIO 2: ASOCIACIONES ENTRE IDEACIÓN PARANOIDE Y FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL SANA

Finalmente, el segundo estudio empírico de esta tesis también está formado por dos partes diferenciadas. En la primera, se lleva a cabo el análisis de las propiedades psicométricas de la adaptación a la población española de las Escalas de Pensamiento Paranoide de Green et al. (2008), que en español se han denominado GPTS-E. Esta versión española se obtuvo a

través de un proceso de traducción y retro-traducción del original en inglés. La muestra para este estudio estaba compuesta por un total de 191 participantes de los cuales 40 eran pacientes de la Unidad de Hospitalización de Salud Mental del Hospital Clínico Universitario “San Cecilio”, en Granada. El resto de participantes (n=151) pertenecían a la población sana y fueron reclutados en varios centros de formación para desempleados de la provincia de Granada, al igual que los participantes del estudio 1 de la presente tesis. También, al igual que en el estudio anterior, se descartó la existencia de cualquier tipo de psicopatología en esta muestra a través de la administración de la M.I.N.I. (Sheenan et al., 1998). Además del GPTS-E y la M.I.N.I., a todos los participantes se les administró la versión española del Inventario de Delirios de Peters et al. (PDI, Lopez-Ilundain, Perez-Nievas, Otero, & Mata, 2006) y un cuestionario sociodemográfico. Estos participantes sanos también fueron evaluados a través de una batería neuropsicológica y los datos así obtenidos fueron utilizados para los análisis posteriores, que se describen más adelante. Los análisis estadísticos para validar el GPTS-E en población española incluyeron pruebas para estimar su fiabilidad y validez, junto con un análisis factorial exploratorio y un análisis de la capacidad predictiva utilizando curvas ROC.

Una vez comprobado que las propiedades psicométricas del GPTS-E eran adecuadas, se utilizaron las puntuaciones en este instrumento para estudiar las correlaciones con las variables neuropsicológicas en la muestra de población general sana. Concretamente, se estudiaron las áreas de memoria y aprendizaje, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones emocionales a través de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. Para explorar la relación entre ideación delirante y estas áreas neuropsicológicas se utilizó la matriz de correlaciones de Spearman.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS

Los trabajos presentados a continuación forman parte de los resultados derivados del trabajo desarrollado por la doctoranda y han sido publicados o están en vías de publicación en revistas indexadas y de referencia en las áreas de Psiquiatría y Neurociencias. En cada uno de los siguientes apartados se indicará el manuscrito en el que se ha basado su redacción para la presente tesis.

IV.1

REVISIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
NEUROPSICOLÓGICA EN EL DELIRIO

Tal y como se indicó en el capítulo introductorio, la información presentada a continuación está basada en el manuscrito aceptado para publicación en la revista *Psychopathology* con el título “*Neuropsychological Research in Delusional Disorder Patients: a Comprehensive Review*” de los siguientes autores: **Inmaculada Ibanez-Casas** y Jorge A. Cervilla. Este manuscrito puede consultarse en el Anexo 1.

REVISIÓN TEÓRICA

Dado que el primer objetivo propuesto para la presente tesis, referido a la revisión teórica sobre la investigación neuropsicológica en el trastorno delirante, ha sido cubierto por el capítulo introductorio, no repetiremos aquí lo que ya se ha expuesto con gran detalle allí. No obstante, ofreceremos un breve resumen de los aspectos más importantes que se mencionaron entonces.

Para comenzar, la revisión de los estudios publicados sobre el delirio pone de manifiesto que la investigación desde una perspectiva neuropsicológica es ciertamente escasa, especialmente cuando nos referimos a aquellos estudios que utilizan como muestra a pacientes con trastorno delirante. Los estudios que han utilizado pacientes con otros trastornos psicóticos más graves (generalmente esquizofrenia paranoide) han mostrado que existen déficits cognitivos y neuropsicológicos claros en estos pacientes. Por su parte, los pocos estudios que han incluido a pacientes con trastorno delirante también han encontrado déficits en algunas de estas áreas, y estos déficits han mostrado ser menos severos que los encontrados en los pacientes con esquizofrenia.

Han sido muchas y muy diferentes las teorías propuestas para explicar el origen y el mantenimiento de las ideas delirantes, pero ninguna de ellas ha utilizado la investigación sobre los correlatos neuropsicológicos del delirio para apoyar o refutar sus postulados.

En un intento de integrar las diferentes perspectivas teóricas que han encontrado apoyo empírico firme, se proponía un modelo en el que los sesos atencionales producto de la evolución eran la puerta de entrada para la ocurrencia de ciertas experiencias perceptivas anómalas que a su vez, debido a determinadas necesidades motivacionales (NFC) y a sesgos a la hora de recopilar información (JTC) producirían una creencia errónea que no sería rechazada por un sistema de evaluación de creencias defectuoso. Todo ello, daría lugar al origen de la idea delirante, que a su vez, sería mantenida por diversos mecanismos de refuerzo.

En definitiva, se puede concluir que todas las aproximaciones teóricas propuestas en detalle en el capítulo introductorio de la presente tesis podrían beneficiarse de los datos obtenidos a través de la investigación neuropsicológica de los pacientes con trastorno delirante. Y por eso creemos que se justifica un mayor esfuerzo investigativo en este trastorno, utilizando muestras grandes de pacientes.

IV.2

ESTUDIO 1: NEUROPSICOLOGÍA DEL
TRASTORNO DELIRANTE

El estudio presentado a continuación está basado en el manuscrito actualmente en consideración editorial en la revista *Psychological Medicine* con el título “*Neuropsychology in delusional disorder and its relationship with symptoms and psychosocial functionality*” de los siguientes autores: Enrique de Portugal, Nieves González, Victoria del Amo, Covadonga Martínez, Josep M. Haro, Victoria Villalta, **Inmaculada Ibáñez**, Celso Arango, Jorge A. Cervilla. Este manuscrito puede consultarse en el Anexo 2.

IV.2.1

LA NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE Y SU RELACIÓN CON LA SINTOMATOLOGÍA Y LA FUNCIONALIDAD PSICOSOCIAL

1.1. Introducción.

A principios del siglo XX, Kraepelin (1896) definió la paranoia como una condición delirante, sistemática y crónica que cursaba sin deterioro cognitivo o alucinaciones, a diferencia de la esquizofrenia (*dementia praecox*). Y aún un siglo después el diagnóstico establecido por la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-IV, APA, 1994) para el trastorno delirante sigue basándose en el concepto de paranoia tal y como la definió Kraepelin (Kendler, 1988). De los criterios diagnósticos definidos por el DSM-IV se pueden inferir dos características clínicas relacionadas con el funcionamiento cognitivo que ayudan a diferenciar el trastorno delirante de la esquizofrenia. La primera es la ausencia, en el trastorno delirante, de síntomas de deterioro cognitivo que están implícitamente incluidos en el criterio A para la esquizofrenia (desorganización, trastorno del pensamiento, alucia,...). La segunda es que la alteración de la actividad psicosocial solo se puede atribuir al impacto de la ideación delirante, pero no al deterioro cognitivo o a cualquier otro síntoma. Aunque esta definición del DSM-IV representó un paso adelante en la búsqueda de criterios capaces de diferenciar el trastorno delirante de la esquizofrenia, a día de hoy no se ha comprobado empíricamente su validez, dado que existen muy pocos estudios psicopatológicos y neuropsicológicos en torno al trastorno delirante.

Los pocos estudios neuropsicológicos sobre este trastorno publicados revelan resultados discordantes y están basados en muestras de pequeño tamaño. Una revisión de la literatura no permite establecer empíricamente cuál es el dominio neuropsicológico más afectado o determinar si los pacientes con trastorno delirante presentan déficits neuropsicológicos relevantes o no comparados con la población sana. Hasta donde sabemos, el estudio de Lepasovic y su grupo (Lepasovic, Lepasovic, & Jasovic-Gasic, 2009) implica la muestra más grande de pacientes con trastorno delirante en la que se ha estudiado específicamente la neurocognición utilizando una amplia batería de test neuropsicológicos. Este estudio comparó 30 casos de trastorno delirante con controles sanos, y encontró que el trastorno delirante está asociado con una atención y una memoria verbal significativamente más pobre. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en las capacidades visuoespaciales o la función ejecutiva. Por otro lado, Conway et al (2002) no encontraron diferencias significativas en atención o memoria verbal cuando compararon 10 pacientes con trastorno delirante con controles sanos. Hardoy et al. (2004) compararon pacientes con trastorno delirante, pacientes con esquizofrenia y controles sanos, y encontraron que sus 23 casos de trastorno delirante tuvieron una capacidad visuoespacial significativamente más baja que los controles, pero su rendimiento fue mejor que el de los pacientes con esquizofrenia. Con respecto a la función ejecutiva, Bömmner & Brüne (2007) no encontraron diferencias

significativas entre pacientes (n=21) y controles sanos en su capacidad de abstracción. Estos resultados son consistentes con los de Leposavic et al. (2009) y Conway et al. (2002).

Con respecto a la memoria operativa, aunque algunos estudios previos en esquizofrenia habían relacionado esta función con alteraciones en la cognición social implicadas en la patogénesis del delirio y con el funcionamiento psicosocial (Bentall et al., 2009; Bora, Eryavuz, Kayahan, Sungu G., & Veznedaroglu, 2006; Dickinson & Coursey, 2002; Greenwood, Landau, & Wykes, 2005) no existe ningún estudio que evalúe específicamente esta función en el trastorno delirante.

El pequeño tamaño de las muestras en la mayoría de estudios neuropsicológicos publicados hasta ahora podría explicar que ninguno de ellos haya examinado la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y los diferentes aspectos clínicos del trastorno delirante. Una aproximación de este tipo podría ayudar a clarificar la controversia que rodea la patogénesis y la nosología del trastorno delirante, así como el complicado manejo clínico de los pacientes con este trastorno. Hasta donde sabemos, y a diferencia de en la esquizofrenia, ningún estudio ha explorado la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y la sintomatología en el trastorno delirante. También es sorprendente que ningún estudio haya analizado la influencia de la sintomatología y la neurocognición sobre el funcionamiento psicosocial, ya que uno de los criterios diagnósticos para el trastorno delirante según el DSM-IV está basado en esta relación. Por lo tanto, la escasez de estudios neuropsicológicos en el trastorno delirante confiere un especial interés a la evaluación del funcionamiento neuropsicológico y a su relación con los aspectos clínicos del trastorno delirante en una muestra relativamente grande de pacientes utilizando una batería amplia de test neuropsicológicos. En el presente estudio mantenemos la hipótesis de que en el trastorno delirante podría existir un deterioro cognitivo mínimo que podría estar asociado con el perfil de síntomas e influir sobre el funcionamiento social. Por ello, los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la funcionalidad neuropsicológica de los pacientes con trastorno delirante comparada con la media de la población sana; 2) explorar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y la sintomatología del trastorno delirante y 3) determinar hasta qué punto la disfunción neuropsicológica y la sintomatología predicen el funcionamiento psicosocial en el trastorno delirante.

1.2. Material y Métodos

1.2.1. Sujetos

La muestra original estaba compuesta por todos los pacientes incluidos en el registro de casos informatizado (HCI) del Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental (SJD-SSM) entre

el año 2000 y el año 2004 con un diagnóstico de trastorno delirante (n=467). El SJD-SSM es una organización pública que da servicio a una población de más de seiscientos mil habitantes (n = 607.494) de un área bien definida del sur de Barcelona (España). Proporciona una amplia cobertura médica con más de 20 unidades comunitarias y hospitalarias que incluyen unidades de ingreso a corto, medio y largo plazo, así como hospitales y centros de día. Su registro informatizado funciona desde el año 2000 y contiene todos los historiales médicos de los pacientes tratados en los cinco Centros Comunitarios de Salud Mental (CCSM) pertenecientes a la red asistencial de SJD-SSM.

Las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de trastorno delirante (n=467) fueron revisadas meticulosamente de manera retrospectiva incluyendo la administración de un listado de criterios del DSM-IV para este trastorno. Tras este procedimiento se encontró que, de la muestra total, 370 pacientes cumplían totalmente los criterios del DSM-IV para el trastorno delirante. Las características sociodemográficas y clínicas de esta muestra fueron descritas en detalle por De Portugal et al. (2008). De esta muestra inicial se seleccionó aleatoriamente una muestra transversal de 106 pacientes. Sobre esta muestra aleatoria se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

a) diagnóstico primario de trastorno delirante (DSM-IV), b) mayores de 18 años, c) residencia en el área de influencia de los cinco CCSM participantes, d) al menos una visita a la consulta durante los 6 meses previos al comienzo del estudio, e) aprobación del psiquiatra de referencia para participar en el estudio y f) aceptación del paciente de participar. Los criterios de exclusión aplicados a esta muestra fueron: a) diagnóstico de retraso mental, b) diagnóstico de trastorno delirante no confirmado a través de la administración del módulo de psicosis de la SCID-I (First et al., 2001). De los 106 pacientes seleccionados, 6 rehusaron participar en el estudio, 8 no obtuvieron la aprobación de su psiquiatra de referencia y en 6 de ellos no se confirmó el diagnóstico de trastorno delirante (3 fueron diagnosticados con esquizofrenia, 1 con trastorno esquizoafectivo, 1 con trastorno psicótico inducido por sustancias y 1 con trastorno psicótico debido a enfermedad médica). Un total de 86 pacientes fueron incluidos finalmente en el estudio y completaron la evaluación. A todos ellos se les proporcionó una

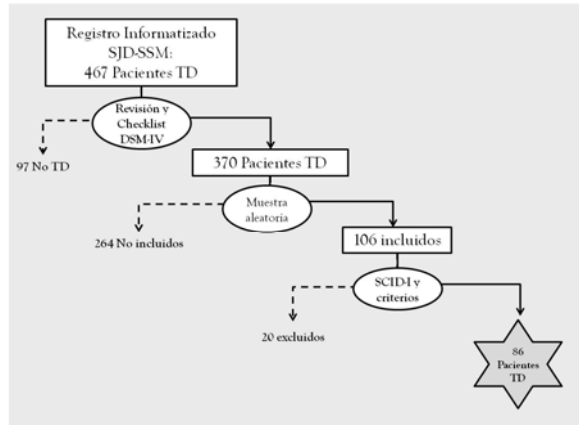


Figura 1: Devenir de la muestra de pacientes con trastorno delirante (de Portugal et al., 2008)

descripción detallada del estudio y firmaron un consentimiento informado previo a su participación. Todos fueron invitados a través de una carta enviada por su psiquiatra de referencia. Este estudio fue aprobado por el comité ético de SJD-SSM.

1.2.2. Variables e instrumentos

1.2.2.1. Diagnóstico, sintomatología y funcionalidad en el trastorno delirante.

Todos los pacientes fueron evaluados por un neuropsicólogo clínico entrenado en los procedimientos de evaluación neuropsicológica estandarizados, en técnicas de entrevista de evaluación y en la administración de las escalas de diagnóstico, psicopatológicas y de funcionalidad. El diagnóstico de trastorno delirante fue confirmado a través del módulo de psicosis de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, versión clínica (SCID-I CV, First et al., 2001). Cada paciente fue asignado a uno de los siete tipos de trastorno delirante según el DSM-IV (persecutorio, celotípico, somático, erotomaniaco, grandioso, mixto y no especificado). Para evaluar la psicopatología se utilizó la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, First et al., 2001; Kay et al., 1987; Peralta & Cuesta, 1994), y el funcionamiento se evaluó utilizando la Escala de Evaluación de la Actividad Global (Global Assessment of Functioning, GAF, APA, 2000). También se administró un cuestionario sociodemográfico y clínico.

1.2.2.2. Funcionamiento neuropsicológico.

El funcionamiento neuropsicológico fue valorado utilizando una batería de test que fueron seleccionados en función de las dimensiones teóricas de las variables neuropsicológicas:

- Medidas de atención, incluyendo el Continuous Performance Test (CPT-II, Conners, 2002), la parte A del Trail Making Test (TMT-A, Reitan & Wolfson, 1993) y el subtest de amplitud de letras y dígitos de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos III (WAIS-III, Wechsler, 1999).
- Medidas de memoria verbal y aprendizaje, con el Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC, Benedet & Alexandre, 1998).
- Medidas de memoria de trabajo, incluyendo la tarea de fluidez verbal semántica (Benton & Hamsher, 1976) y la parte B del Trail Making Test (TMT-B, Reitan & Wolfson, 1993).

- Medidas de abstracción y flexibilidad que incluyeron la versión informatizada del Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64: CV, Heaton, 2000) y el test de Stroop (Golden, 1994).
- Medidas de capacidad visuoespacial a través del subtest de diseño de bloques de la Escala de Inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III, Wechsler, 1999).

La puntuación global en abstracción/flexibilidad se basó en estudios que han mostrado que el WCST requiere capacidades cognitivas de abstracción y resolución de problemas y la capacidad de cambiar de estrategias. El test de Stroop, por su parte, exige la capacidad de inhibir respuestas dominantes (Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou, & Karavatos, 2004; Friis, Sundet, Rund, Vaglum, & McGlashan, 2002). La puntuación global en memoria de trabajo incluye las tareas de fluidez verbal y la parte B del TMT. Ambas pruebas han sido consideradas como pruebas de memoria operativa por separado (Azuma, 2002; Bittner & Crowe, 2007; Hill, Ragland, Gur, & Gur, 2002; Kiefer, Apel, & Weisbrod, 2002 para las tareas de fluidez verbal; Asarnow, 1999; Bousoño, Paino, & Bascarán, 2004; Sánchez-Cubillo et al., 2009 para la parte B del TMT) y también han sido analizadas de modo conjunto como medidas de memoria de trabajo, a pesar de que esta última requiere, además, la capacidad de cambiar de estrategias. La inteligencia premórbida fue calculada a través del subtest de vocabulario del WAIS-III (Wechsler, 1999).

1.2.3. Análisis estadísticos

1.2.3.1. Estandarización de las puntuaciones en los test neuropsicológicos.

Para obtener una puntuación estándar válida para hacer comparaciones en los test neuropsicológicos, se puntuaron estos test siguiendo los manuales correspondientes, con las conversiones a puntuaciones T corregidas demográficamente. La distribución T es una distribución normal con una media situada en 50 y una desviación estándar de 10, y la que la desviación típica es una medida de la dispersión de la muestra respecto a la media. Alrededor del 33% de la muestra se sitúa en torno a ± 1 desviación típica de la media, mientras que el 95% de la muestra se sitúa en ± 2 desviaciones típicas. Las puntuaciones situadas 1.5 desviaciones típicas por debajo de la media se consideraron como indicadoras de “funcionamiento cognitivo dañado”, y las puntuaciones que se situaron 1 desviación típica por debajo de la norma se consideraron como indicadoras de “funcionamiento cognitivo posiblemente dañado” (Heaton, Grant, & Matthews, 1996; Lezak, 2004). Las puntuaciones en las funciones de atención, memoria verbal, memoria de trabajo y abstracción/flexibilidad se obtuvieron a través de la media del test que evaluaba cada función (Hill et al., 2002; Villalta-Gil et al., 2006).

1.2.3.2. *Análisis factorial de síntomas de la PANSS*

Dado que los síndromes que se obtienen a través del análisis factorial de la PANSS están basados en esquizofrenia y, además, son inestables en el tiempo (Hill et al., 2002), consideramos apropiado utilizar en su lugar los factores resultantes de un análisis de componentes principales (PCA) a partir de las puntuaciones obtenidos por los sujetos en nuestra muestra. El PCA reveló cuatro componentes principales con eigenvalues por encima de 1.5 que explicaban el 59.4% de la varianza. Tras una rotación oblimin, estos componentes fueron denominados “Paranoide” (incluyendo los ítems delirios, excitación, falta de juicio, suspicacia y hostilidad), “Cognitivo” (incluyendo desorganización conceptual, fluidez del discurso disminuida, retardo motor, contenido del pensamiento inusual), “Esquizoide” (que incluía retraimiento social, frialdad emocional, contenido del pensamiento inusual) y “Afectivo” (incluyendo sentimientos de culpa, preocupación somática, ansiedad y depresión) en orden descendente de importancia relativa y explicando el 21.3%, 14.9%, 12.1%, 11.1% de la varianza total, respectivamente. El test de esfericidad de Barlett demostró la adecuación del modelo ($p=0.000$) y una $KMO=0.62$ (Kaiser-Meyer-Olkin) demostró la adecuación de la muestra.

1.2.3.3. *Comportamiento estadístico entre funcionamiento neuropsicológico, factores sintomáticos y funcionamiento psicosocial.*

Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra fueron analizadas utilizando medidas descriptivas (frecuencias, medias y desviaciones típicas). Se utilizaron test U de Mann-Whitney para analizar las diferencias estadísticas en funcionamiento neuropsicológico entre el grupo de pacientes con subtipo persecutorio frente al resto de subtipos (categorizado como “ausencia de subtipo persecutorio”) y entre el grupo de pacientes con subtipo celotípico frente a los pacientes con otros subtipos (categorizados como “ausencia de subtipo celotípico”). El resto de subtipos (erotomaniaco, grandioso, somático y mixto) contenía menos de seis sujetos cada uno y no cumplía los requisitos para su inclusión en el análisis bivariado U de Mann-Whitney (Cohen, 1988; Pett, 1997). Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico, los factores sintomáticos y el funcionamiento psicosocial. Se estableció el nivel de significación en $p<0.05$ y se utilizó la versión 15.5 del *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para todos los análisis.

1.2.3.4. *Análisis multivariados*

Para explorar la asociación entre los dominios neuropsicológicos (atención, memoria verbal y aprendizaje, memoria de trabajo, abstracción/flexibilidad y función

visuoespacial) y los factores sintomáticos del trastorno delirante (“Paranoide”, “Cognitivo”, “Esquizoide” y “Afectivo”) se calcularon correlaciones parciales y sus intervalos de confianza utilizando el método bootstrap (1000 muestras y un intervalo de confianza del 95%). En un segundo análisis, se utilizaron modelos de regresión lineal para explorar la capacidad predictiva de los cinco dominios neuropsicológicos y los cuatro factores sintomáticos en relación con la funcionalidad psicosocial. Ambos análisis de asociación se controlaron por sexo, edad, CI premórbido, nivel educativo, edad de inicio, años desde el inicio y dosis de antipsicótico en mg/día. Los modelos de regresión lineal fueron validados poniendo a prueba las asunciones sobre los residuos y fueron reducidos usando un método hacia atrás, controlando la multicolinealidad para los índices por debajo de 15.

1.3. Resultados

1.3.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

La tabla 1 presenta las características sociodemográficas y clínicas de la muestra. La edad media de los pacientes fue de 54 años (DT= 14.4) y el 61.6% de la muestra eran mujeres. La mayoría de los pacientes estaban casados o vivían en pareja (52.3%) y el 24.4% eran solteros. Alrededor de la mitad de los pacientes vivía con su familia propia (53.5%) mientras que el 19.8% vivían solos y el 19.8% vivían con sus padres. El nivel educativo medio era medio-bajo, con una media de 7.3 años de escolarización (DT =5.1). En cuanto a su situación laboral, el 47.7% de los pacientes recibían algún tipo de prestación (el 30.6% lo hacían debido a su enfermedad mental) y el 29.1% estaban laboralmente activos en el momento de la evaluación. El subtipo persecutorio de trastorno delirante fue el

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio.

	Media	DT	Min-Máx
Edad	54.0	14.4	18-83
Edad al inicio del TD	39.6	14.3	18-83
Edad en la primera consulta	43.4	14.9	18-83
Años de educación	7.3	5.1	0-20
Años desde el inicio	14.6	12.2	1.0-57.3
PANSS Total	47.5	9.9	33-93
PANSS Positivo	13.8	4.5	7-31
PANSS Negativo	9.9	2.8	7-21
PANSS General	23.8	4.8	15-41
CI Premórbido	46.5	7.7	30.0-63.3
GAF	63.9	11.3	30-99
Dosis equivalente de CZP (mg/d)	254.0	264.2	0-1440.0

Abreviaturas: DT: Desviación Típica; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia; GAF: Global Assessment of Functioning; CZP, Clorpromacina.

más frecuente (59.3%) seguido por el subtipo celotípico (22.1%). Se encontraron frecuencias menores para los subtipos mixto (5.8%), erotomaniaco (4.7%), grandioso (4.7%) y somático (3.5%). No se encontró ningún caso de trastorno delirante del subtipo no especificado. Las características de la muestra se describen con más detalle en otro lugar (De Portugal et al., 2009).

1.3.2. Trastorno delirante y funcionamiento neuropsicológico.

Todas las puntuaciones medias para los cinco dominios neuropsicológicos estudiados se situaron dentro del rango de ± 1.5 DT respecto a la media de la población sana. El dominio con la peor puntuación fue la memoria de trabajo, con puntuaciones de 1.0DT por debajo de la norma (“posiblemente dañado”). La figura 2 proporciona un resumen de las puntuaciones medias en los diferentes dominios neuropsicológicos en el trastorno delirante.

1.3.3. Subtipos de trastorno delirante y funcionamiento neuropsicológico.

El subtipo celotípico (media= 34.5, DT= 6.2) mostró puntuaciones que se desviaban 1.5DT por debajo de la media de la población sana. Sin embargo, una comparación de los diferentes dominios neuropsicológicos entre presencia/ausencia de subtipo persecutorio y presencia/ausencia de subtipo celotípico mostró que no existían diferencias significativas. La Tabla 2 muestra las puntuaciones medias en los test neuropsicológicos y los niveles de significación para los diferentes subtipos de trastorno delirante.

Tabla 2. Puntuaciones T en las pruebas neuropsicológicas de los diferentes subtipos de trastorno delirante y análisis comparativos del funcionamiento neuropsicológico en cuanto a la presencia/ausencia de subtipo persecutorio y presencia/ausencia de subtipo celotípico.

Pacientes con trastorno delirante (n=86)							
	Total n=86	Persecutorio n=51	Celotípico n=19	Erotomaniaco n=4	Grandioso n=4	Somático n=3	Mixto n=5
Atención	43.6 (7.3)	43.4 (10.5) ^{NS}	42.6 (8.9) ^{NS}	44.4 (13.0)	43.0 (2.5)	53.0 (6.1)	41.1 (5.0)
Memoria verbal	44.8 (8.9)	44.6 (9.7) ^{NS}	43.6 (5.9) ^{NS}	48.4 (7.4)	40.7 (13.6)	53.1 (3.0)	46.3 (8.5)
Memoria de trabajo	37.0 (8.2) [*]	37.5 (8.5) ^{†NS}	34.5 (6.2) ^{†NS}	41.4 (9.9)	33.8 (8.1) ^{††}	45.1 (9.1)	32.9 (6.2) ^{††}
Abstracción/Flexibilidad	52.5 (8.2)	52.7 (7.6) ^{NS}	50.3 (6.8) ^{NS}	59.9 (13.5)	53.7 (13.9)	53.0 (13.3)	50.6 (7.1)
Capacidad visuoespacial	44.3 (9.5)	44.3 (9.5) ^{NS}	43.5 (9.1) ^{NS}	34.4 (13.4) [*]	50.0 (7.2)	50.0 (9.4)	48.3 (2.3)

* [50 - 1DT, 50 - 1.5 DT]: “posible deterioro cognitivo”, ** [50 - 1.5 DT, 0]: “deterioro cognitivo”; *p < 0.05; **p < 0.0, bilateral; NS: “Diferencia no significativa estadísticamente de rendimiento en el dominio cognitivo entre presencia/ausencia de subtipo persecutorio y presencia/ausencia de subtipo celotípico”.

1.3.4. Factores sintomáticos y funcionamiento neuropsicológico.

La Tabla 3 presenta las relaciones bivariadas entre los dominios neuropsicológicos, los factores sintomáticos y el funcionamiento psicosocial. El factor sintomático “Cognitivo” correlacionó negativamente con la memoria verbal ($r = -0.255$, $p = 0.029$), con la memoria de

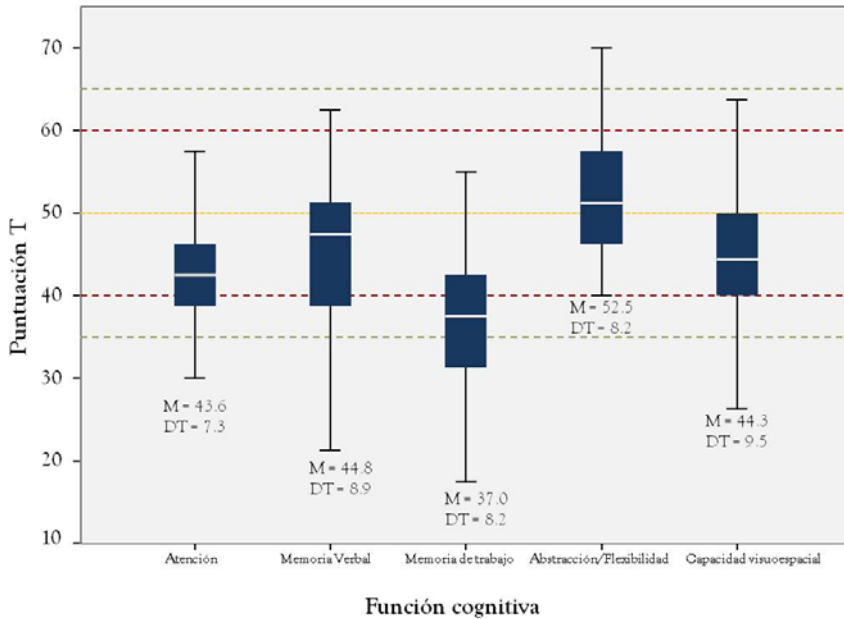


Figura 2: Puntuaciones T neuropsicológicas de la muestra con trastorno delirante

trabajo ($r = -0.359$, $p = 0.002$) y con la capacidad visuoespacial ($r = -0.262$, $p = 0.028$). Por el contrario, el factor sintomático “Afectivo” correlacionó positivamente con memoria verbal ($r = 0.234$, $p = 0.045$) y con memoria de trabajo ($r = 0.243$, $p = 0.036$).

El análisis de las correlaciones parciales reveló que, tras el ajuste por años de educación y dosis de antipsicóticos en mg/día, el factor “Cognitivo” estaba asociado con la puntuación global de memoria de trabajo (existe evidencia de una conexión causal, $p = 0.317$). Cuando se incluyeron las variables controladas en los modelos, no se mostró evidencia estadística de una relación entre el factor “Cognitivo” y la memoria verbal o la capacidad visuoespacial. Por otro lado, el factor sintomático “Afectivo” también estuvo asociado solo con memoria de trabajo (no hay variables clínicas o sociodemográficas relacionadas, por lo que el resultado de la correlación parcial coincide con la correlación univariada). Tras la inclusión de las variables de control tampoco hubo evidencia estadística de una relación entre el factor “Afectivo” y la memoria verbal. El análisis de las correlaciones parciales reveló un efecto no significativo del sexo, la edad, el CI premórbido, la edad de inicio y los años desde el inicio sobre las correlaciones (Tabla 4).

Tabla 3. Coeficientes de correlación de Pearson entre dominios neuropsicológicos, manifestaciones clínicas y funcionamiento psicosocial

	Síntomas paranoides	Síntomas cognitivos	Síntomas esquizoideos	Síntomas afectivos	Atención	Verbal memory	Working memory	Abstracción Flexibilidad	Capacidad visoespacial	GAT
Síntomas paranoides	1.000									
Síntomas cognitivos	0.000	1.000								
Síntomas esquizoideos	0.000	0.000	1.000							
Síntomas afectivos	0.000	0.000	0.000	1.000						
Atención	-0.042	-0.192	0.011	0.194	1.000					
Memoria verbal	-0.099	-0.255*	0.217	0.334*	0.175*	1.000				
Memoria de trabajo	0.013	-0.359**	-0.123	0.243*	0.395**	0.450**	1.000			
Abstracción/Flexibilidad	0.121	0.076	-0.014	-0.128	0.075	0.007	0.062	1.000		
Capacidad visoespacial	0.011	-0.262*	0.186	0.006	0.289*	0.018	0.287*	0.114	1.000	
CAF	-0.477**	-0.520**	-0.145	-0.001	0.059	0.414**	0.207	-0.160	0.052	1.000
Edad	0.060	0.133	-0.089	-0.139	0.060	-0.030	-0.115	0.441**	0.015	-0.227*
CI Premórbido	-0.027	-0.371**	0.057	0.086	0.448**	0.255*	0.474**	0.221	0.532**	0.134
Años de educación	0.017	-0.240*	0.156	-0.032	-0.017	0.026	0.325**	-0.327**	0.286	0.114
Edad al inicio	0.038	0.024	-0.086	-0.114	0.038	-0.098	-0.145	0.331**	0.125	-0.057
Años desde el inicio	0.055	0.153	0.003	-0.027	0.055	0.069	0.010	0.075	-0.32	-0.218*
Dosis equivalente CZP (ng/d)	0.122	0.271*	0.145	0.175	-0.122	-0.133	0.091	-0.130	-0.042	-0.231*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; bilateral.

Abreviaturas: PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia; CAF, Global Assessment of Functioning; CZP, Clozapina.

Tabla 4. Relación entre los factores sintomáticos y las medidas neuropsicológicas controlando por las variables sociodemográficas y clínicas.

		Síntomas cognitivos	Síntomas afectivos
Memoria de trabajo	Coefficiente (95% IC)	-0.03 (-0.054, -0.009)**	0.03 (0.002, 0.058)
	Correlación [†]	-0.359 (-0.519, -0.196)	
	Correlación parcial [†]	-0.317 (-0.487, -0.120)	
Años de educación	Coefficiente (95% IC)	-0.04 (-0.080, -0.002)**	
Dosis equivalente CZP (mg/d)	Coefficiente (95% IC)	0.29 (0.119, 0.462)**	
	R-cuadrado ajustado	0.251	0.048

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; bilateral

95% IC = intervalo de confianza del 95%

[†]Método bootstrap.

1.3.5. Funcionalidad, funcionamiento neuropsicológico y sintomatología.

El funcionamiento psicosocial estuvo correlacionado positivamente con la puntuación resumen de memoria verbal ($r = 0.414$, $p = 0.000$) y negativamente con los factores sintomáticos “Paranoide” ($r = -0.477$, $p = 0.000$) y “Cognitivo” ($r = -0.520$, $p = 0.000$). También estuvo asociado a otras variables clínicas (Tabla 5). Se realizaron análisis de regresión múltiple para determinar si los dominios neuropsicológicos y los factores sintomáticos podrían predecir la funcionalidad psicosocial en el trastorno delirante. Estos análisis revelaron que, tras ajustar por edad y sexo, los factores sintomáticos “Paranoide” y “Cognitivo” y, en un menor grado, la memoria verbal, explicaban el funcionamiento psicosocial. Estos hallazgos fueron independientes del nivel educativo, CI premórbido, edad de inicio, años desde el inicio y dosis de antipsicótico en mg/día (Tabla 5).

1.4. Discusión

Muy pocos estudios proporcionan datos empíricos y objetivos sobre la función neuropsicológica en el trastorno delirante, posiblemente debido a la infrecuencia del trastorno y al hecho de que muchos de estos pacientes no buscan atención psiquiátrica. Hasta donde sabemos, presentamos aquí la muestra más grande de pacientes con trastorno delirante en la que se ha llevado a cabo un estudio que utilice una amplia batería de test neuropsicológicos. Además, este es el primer estudio que describe y analiza las diferencias en

función neuropsicológica en relación a factores sintomáticos, así como el primero que explora la relación entre función neuropsicológica y funcionamiento psicosocial en pacientes con trastorno delirante.

Tabla 5. Modelos de regresión lineal de la funcionalidad como función de los factores sintomáticos y de las medidas neuropsicológicas, después de controlar por las variables sociodemográficas y clínicas.

		Funcionamiento psicosocial
Síntomas paranoides	Coefficiente (95% IC)	-4.713 (-6.549, -2.877)**
Síntomas cognitivos	Coefficiente (95% IC)	-4.588 (-6.729, -2.448)**
Memoria verbal	Coefficiente (95% IC)	0.224 (-0.007, 0.456) [†]
Sexo	Coefficiente (95% IC)	-5.479 (1.216, -9.778)*
Edad	Coefficiente (95% IC)	-0.146 (-0.277, -0.015)**
	R-cuadrado ajustado	0.572

[†]p < 0.10; *p < 0.05; **p < 0.01; bilateral.

95% IC = intervalo de confianza del 95%

1.4.1. Trastorno delirante y función neuropsicológica.

Dada la escasa y contradictoria información disponible sobre el funcionamiento neuropsicológico en el trastorno delirante, el principal objetivo de nuestro estudio fue el de aplicar una batería neuropsicológica amplia para evaluar el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes con trastorno delirante en comparación con la norma, e identificar si alguno de los dominios estaba dañado. Uno de los descubrimientos más importantes en nuestra muestra es que los pacientes con trastorno delirante no presentaban puntuaciones 1.5DT por debajo de la norma (indicativo de “deterioro cognitivo”) en ninguno de los dominios neuropsicológicos (atención, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje verbal, abstracción/flexibilidad y capacidad visuoespacial). La relevancia de este resultado es que valida empíricamente la asunción clásica de Kraepelin y la creencia actual reflejada en el DSM-IV de que el trastorno delirante no se caracteriza por la presencia de deterioros cognitivos importantes, a diferencia de la esquizofrenia. En cualquier caso, la memoria de trabajo, un proceso multicomponente responsable de mantener y manipular la información (Baddeley, 1992), fue la función con peor rendimiento en nuestra muestra, con puntuaciones 1.0DT por debajo de la norma (indicativo de “posible deterioro cognitivo”). Hasta donde sabemos, ningún estudio había evaluado hasta ahora la memoria de trabajo en el trastorno

delirante, a pesar de que en personas con esquizofrenia se ha relacionado con déficits en Teoría de la Mente (Bora, Sehitoglu, Aslier, Atabay, & Veznedaroglu, 2007; Bora, Gokcen, Kayahan, & Veznedaroglu, 2008; Brune, 2003b), que supone una alteración en la cognición social que se ha implicado en la patogénesis de la ideación delirante en el trastorno delirante (Bommer & Brune, 2006). Las puntuaciones en el resto de dominios neuropsicológicos se situaron dentro del rango de ± 1.0 DT de la media de la población sana, así que se consideraron como “no deteriorado”.

Es difícil comparar nuestros resultados con los de otros estudios neuropsicológicos del trastorno delirante, porque esos estudios son escasos, cuentan con muestras muy pequeñas y son diferentes metodológicamente. Sin embargo, en consonancia con nuestros datos, Conway et al. (2002) encontraron diferencias no significativas en atención y memoria verbal cuando compararon 10 casos de trastorno delirante con controles sanos. Por el contrario, Leposavić *et al.* (2009) observaron una ejecución significativamente peor en atención y memoria verbal en su muestra de 30 pacientes con trastorno delirante frente a los controles sanos. Por lo que respecta a la capacidad visuoespacial, nuestros resultados están en línea con los de Leposavić *et al.* (2009), pero no coinciden con los de Hardoy et al. (2004), que observó un rendimiento significativamente peor en sus 23 pacientes con trastorno delirante al compararlos con controles sanos. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución, dado que no se tuvo en cuenta el nivel educativo. Por otro lado, la abstracción/flexibilidad se mantuvo conservada en nuestra muestra, un resultado consistente con los de estudios previos (Bommer & Brune, 2007; Conway et al., 2002; Leposavic et al., 2009). Sin embargo, nuestros resultados fueron diferentes a los encontrados por Bömmer & Brüne (2006), que detectaron un mayor número de errores perseverativos en el WCST en una muestra de 21 pacientes con trastorno delirante. Cuando comparamos el funcionamiento neuropsicológico del subtipo persecutorio frente al resto de subtipos, y entre el subtipo celotípico y el resto de subtipos, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa. No podemos comparar estos resultados con los de otros autores o estudios porque, hasta donde sabemos y hasta la fecha, ningún otro estudio ha examinado las diferencias neuropsicológicas entre los diferentes subtipos de trastorno delirante.

1.4.2. Sintomatología y función neuropsicológica.

En el análisis bivariado, el factor “Cognitivo” estaba correlacionado ligera y negativamente con la memoria verbal y la capacidad visuoespacial, y fuerte y negativamente con la memoria de trabajo. Después de ajustar estas correlaciones por las variables sociodemográficas y clínicas, solo la memoria de trabajo permaneció fuerte y negativamente

asociada con altas puntuaciones en el factor sintomático “Cognitivo”, independientemente del bajo nivel educativo y de una dosis de antipsicóticos más alta, que también estaban asociados con este factor. Hasta donde sabemos, ningún estudio previo ha explorado la relación entre la función neuropsicológica y la sintomatología en el trastorno delirante. Nuestros resultados solo se relacionan con los publicados en esquizofrenia, en los que los síntomas cognitivos se han asociado con alteraciones en la memoria de trabajo (Cameron et al., 2002; Villalta-Gil et al., 2006). A diferencia de los resultados obtenidos en los estudios en esquizofrenia, nosotros no observamos ninguna asociación entre el factor sintomático “Cognitivo” y la atención (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1998; Bozikas et al., 2004), la memoria de trabajo (Bozikas et al., 2004; Norman et al., 1997), la capacidad visuoespacial (Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; Longevialle-Hénin et al., 2005) o las funciones de abstracción/flexibilidad, determinadas en el presente estudio con el WCST (Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002). Nuestros resultados sugieren que los deterioros neuropsicológicos en el trastorno delirante podrían ser similares en algunos aspectos a los que se presentan típicamente en la esquizofrenia, pero que serían menos severos. Además, estos resultados apoyan la idea de que la memoria de trabajo es la función neuropsicológica más importante implicada en los síntomas cognitivos o de desorganización en la psicosis, debido a sus conexiones con el córtex prefrontal y su asociación con la mayoría de tareas neuropsicológicas que implican al mismo tiempo almacenamiento y procesamiento de la información (Cameron et al., 2002; Daban et al., 2003). Por otro lado, también hemos encontrado que las puntuaciones más altas en el factor sintomático “Afectivo” estaban asociadas independientemente a un mejor rendimiento en memoria de trabajo. Esto es consistente con los resultados encontrados en esquizofrenia que demuestran que los síntomas afectivos eran la dimensión psicopatológica asociada a un mejor rendimiento neuropsicológico (Bozikas et al., 2004). Otro hallazgo importante de nuestro estudio es que no existieron asociaciones entre las funciones neuropsicológicas y el factor sintomático “Paranoide”, que agrupaba todos los síntomas nucleares de la paranoia. Esto es consistente con algunos estudios neuropsicológicos en delirios (Berenbaum, Kerns, Vernon, & Gomez, 2008; Rosse, Schwartz, Mastropaolo, Goldberg, & Deutsch, 1991; Zalewski et al., 1998) o en síntomas positivos de la esquizofrenia (Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; O’Leary et al., 2000), lo que sugiere que el funcionamiento neuropsicológico, medido por nuestra batería, no juega un papel central en la aparición y el mantenimiento de los síntomas positivos y paranoides, sugiriendo así un modelo más complejo de patogénesis.

1.4.3. Funcionamiento neuropsicológico, sintomatología y funcionamiento psicosocial.

El DSM-IV especifica que las alteraciones en el funcionamiento psicosocial, como criterio diagnóstico para el trastorno delirante, solo pueden ser debidas al impacto de la ideación delirante o sus ramificaciones, no al deterioro cognitivo per se (APA, 1994). Hasta donde sabemos, ningún estudio empírico en trastorno delirante ha explorado la relación entre la función neuropsicológica, la sintomatología y el funcionamiento psicosocial. Por lo tanto, a este criterio del DSM-IV le faltaría apoyo empírico. Nosotros pusimos a prueba esta afirmación y encontramos que, de hecho, los síntomas “Paranoides” estaban asociados a un peor funcionamiento psicosocial. Sin embargo, y en contra de lo que mantiene el DSM-IV, encontramos que los síntomas “Cognitivos” y, en un menor grado, el bajo rendimiento en memoria verbal, también estaban asociados con un peor funcionamiento psicosocial. De este modo, nuestros resultados cuestionan empíricamente la validez de este criterio del DSM-IV para el trastorno delirante, y, de esta manera, desafían su utilidad para diferenciar entre trastorno delirante y otros trastornos psicóticos, particularmente la esquizofrenia. Más aún, nuestros resultados en pacientes con trastorno delirante sugieren un patrón similar, aunque más suave, de síntomas cognitivos y de funcionamiento neuropsicológico (fundamentalmente en memoria verbal) si se compara con la esquizofrenia. Tal y como ocurre en esquizofrenia (Addington & Addington, 1999; Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Villalta-Gil et al., 2006), en el trastorno delirante un deterioro moderado está asociado con un perfil de síntomas psiquiátricos y determina un peor funcionamiento psicosocial.

1.4.4. Limitaciones e implicaciones.

A la hora de interpretar nuestros resultados debe recordarse que nuestra muestra es representativa de los pacientes ambulatorios con trastorno delirante con suficiente conciencia de enfermedad como para colaborar con el estudio, y no de todos los pacientes con trastorno delirante. El número medio de años desde el inicio de la enfermedad en nuestra muestra fue de más de 14 años, por ello, nuestros resultados pueden diferir de los encontrados en estudios sobre primeros episodios o en sujetos con un curso de la enfermedad más corto. Más aún, aquellos pacientes que sufrieron un episodio psicótico agudo no fueron evaluados durante ese episodio, sino una vez que se conseguía estabilidad clínica. Esto tiene un fuerte impacto sobre las puntuaciones en la PANSS y los síntomas positivos fueron menos prominentes de lo que habíamos anticipado, aunque esta limitación puede ser minimizada debido a que la psicopatología en el trastorno delirante es bastante persistente. Otra limitación de nuestro estudio es el tamaño relativamente pequeño de la muestra, y el pequeño tamaño de los grupos por subtipos, incluso a pesar de que esta muestra representa

la mayor muestra de trastorno delirante que se ha estudiado con este nivel de detalle hasta ahora. Sin embargo, debido a la baja prevalencia del trastorno (<0.1%) y los pocos pacientes con trastorno delirante que buscan tratamiento, fue particularmente difícil reclutar una muestra del tamaño suficiente de pacientes con los subtipos menos comunes. Además, no contamos con un grupo control y nuestros resultados se basan en comparaciones con el rendimiento esperado en la población general.

Nuestros resultados sugieren que una aproximación terapéutica neuropsicológica podría proporcionarle a los pacientes con trastorno delirante un beneficio funcional, tal y como sucede en los pacientes con esquizofrenia (Hogarty et al., 2004), específicamente aquellos pacientes que han demostrado un rendimiento neuropsicológico más pobre. Este tipo de terapia es más probable que sea efectiva si se centra en la función de memoria de trabajo, que ha mostrado ser la que muestra peor rendimiento en nuestra muestra. Además, existe una considerable evidencia de que la terapia neurocognitiva puede mejorar la memoria de trabajo (Bell, Bryson, & Wexler, 2003). Por otro lado, basándonos en nuestros resultados, la memoria verbal en particular debería ser otro foco de atención de la estimulación neuropsicológica. Una de las técnicas que ha demostrado su eficacia en pacientes con esquizofrenia es el “aprendizaje sin errores” (Mulholland, O'Donoghue, Meenagh, & Rushe, 2008; O'Carroll, Russell, Lawrie, & Johnstone, 1999); si se aplicara esta técnica en los pacientes con trastorno delirante con un peor rendimiento en tareas de memoria sería razonable esperar que ello tuviera impacto sobre el funcionamiento psicosocial.

El estudio presentado a continuación está basado en el manuscrito actualmente en consideración editorial en la revista *British Journal of Psychiatry* con el título “*Cognitive flexibility, memory and learning in delusional disorder: a case control study*” de los siguientes autores: **Inmaculada Ibanez-Casas**, Enrique de Portugal, Nieves González, Kathryn A. McKenney, Josep M. Haro, Miguel Pérez García, Victoria del Amo y Jorge A. Cervilla. Este manuscrito puede consultarse en el Anexo 3

IV.2.2

FLEXIBILIDAD COGNITIVA,
MEMORIA Y APRENDIZAJE EN EL
TRASTORNO DELIRANTE: UN
ESTUDIO CASO-CONTROL

2.1. Introducción.

Hasta la fecha existe una evidencia muy limitada acerca de la función ejecutiva en el trastorno delirante (Kunert et al., 2007). Esto se ha justificado tradicionalmente por la supuestamente baja prevalencia del trastorno y la bien conocida falta de conciencia de enfermedad de estos pacientes, lo que les hace reacios a buscar tratamiento y, por tanto, menos disponibles para la investigación. Dado que existen muy pocos datos neuropsicológicos en pacientes con trastorno delirante, las conclusiones sobre la flexibilidad cognitiva y la memoria en los pacientes con delirios se han extraído principalmente de la investigación sobre las diferencias entre pacientes con esquizofrenia paranoide frente a no paranoide (Bornstein et al., 1990; Golden et al., 1980; Kremen et al., 1994; Langell et al., 1987; Paulman et al., 1990; Zalewski et al., 1998). Solo unos pocos estudios con muestras muy limitadas han investigado funciones tales como la atención, las habilidades verbales y motoras, la abstracción, la flexibilidad cognitiva, la atención verbal y sostenida y la memoria y el aprendizaje verbal en pacientes con trastorno delirante (Evans et al., 1996; Fujii et al., 1999; Jibiki et al., 1994; Lapcin et al., 2008a; Lapcin et al., 2008b; Laposavic et al., 2009). Por lo tanto, a pesar de la reconocida importancia de los procesos cognitivos en la manifestación del trastorno delirante, se ha realizado muy poca investigación empírica hasta la fecha para clarificar los mecanismos neuropsicológicos subyacentes a este trastorno. Todo ello ha resultado en que la mayoría de la literatura actual sobre el trastorno delirante sea anecdótica, basada en estudios con pequeñas muestras y diseminada a lo largo de diversas publicaciones en diferentes disciplinas (Munro, 1999). El presente estudio tiene como objetivo explorar empíricamente las funciones ejecutivas tales como la flexibilidad cognitiva, la memoria y el aprendizaje en una muestra relativamente grande de pacientes con trastorno delirante comparados con una muestra de controles sanos.

2.2. Material y Métodos.

2.2.1. *Diseño del estudio y muestra.*

Este es un estudio caso-control en el cual participaron 429 personas (86 pacientes con trastorno delirante y 343 controles sanos). La muestra de casos está descrita en detalle en otro lugar (De Portugal et al., 2009). En breve, los casos de trastorno delirante fueron reclutados a través del registro informatizado de casos de Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental (SJD-SSM). En este registro informatizado se identificaron 370 casos con trastorno delirante. De éstos, se tomó una muestra transversal de 106 pacientes. De los 106 pacientes seleccionados, 6 rehusaron participar en el estudio, 8 no obtuvieron la aprobación de su psiquiatra de referencia y en 6 de ellos no se confirmó el diagnóstico de trastorno delirante (3 fueron diagnosticados con esquizofrenia, 1 con trastorno esquizoafectivo, 1 con trastorno

psicótico inducido por sustancias y 1 con trastorno psicótico debido a enfermedad médica). De este modo, la muestra final para el presente estudio consiste en 86 casos de trastorno delirante. A todos ellos se les proporcionó una descripción completa del estudio y firmaron un consentimiento informado previo a su participación voluntaria en el estudio. Todos los casos fueron evaluados por una psicóloga estudiante de doctorado entrenada en la aplicación de todos los instrumentos. Las entrevistas y la evaluación neuropsicológica duraron aproximadamente cuatro horas, distribuidas en varias sesiones.

Por otro lado, los 175 controles sanos participaron voluntariamente en este estudio y también se les entregó una descripción completa del mismo previo a su firma de consentimiento informado. Todos fueron reclutados en Granada (España) cuando asistían a un programa para la formación de desempleados organizado por el Servicio Andaluz de Empleo. Todos los controles fueron evaluados por una psicóloga estudiante de doctorado entrenada en la aplicación de todos los instrumentos. Las entrevistas y la evaluación neuropsicológica duraron aproximadamente dos horas distribuidas en varias sesiones. Todos los controles que participaron en este estudio fueron evaluados inicialmente con la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini International Neuropsychiatric Shedule (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998) para detectar cualquier posible trastorno psiquiátrico. Aquellos participantes que cumplieran criterios para cualquier trastorno del Eje I fueron excluidos de este estudio (3 participantes excluidos).

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental (SJD-SSM, Barcelona) y por el del Hospital Clínico San Cecilio (Granada).

2.2.2. Definición de casos y diagnóstico.

El estatus de caso (es decir, el diagnóstico de trastorno delirante) se estableció a través de la administración de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I, First et al., 2001). Esta es una entrevista semiestructurada diseñada para establecer diagnósticos en el Eje I del DSM-IV. El instrumento está diseñado para ser administrado por un clínico o por un profesional de la salud mental entrenado. El SCID-I está dividido en módulos separados correspondientes a categorías de diagnóstico.

Por otra parte, el estatus de control se definió a través del no cumplimiento de los criterios diagnósticos del Eje I del DSM-IV tras la administración de la M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998). Ésta es una entrevista diagnóstica estructurada y corta, desarrollada conjuntamente por psiquiatras y psicólogos en los Estados Unidos y Europa para los trastornos psiquiátricos del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista se utiliza en los ensayos clínicos multicéntricos y en

los estudios epidemiológicos, y puede ser también utilizada como un primer paso en el seguimiento de los resultados en situaciones clínicas.

2.2.3. Evaluación Neuropsicológica.

Un resumen de los instrumentos y variables utilizados en el presente estudio junto con el concepto evaluado por cada variable puede consultarse en la Tabla 1.

El Trail Making Test (TMT, Army Individual Test Battery, 1944) ha sido descrito como una tarea de seguimiento visuomotor con diferentes demandas de procesamiento para cada parte (Lezak, 2004). La parte A requiere que el sujeto dibuje una línea, tan rápido como le sea posible, uniendo los números de manera consecutiva (del 1 al 25). Estos números están dispuestos en una página tamaño A4 de forma pseudo-aleatoria. En la parte B, el sujeto debe dibujar una línea alternando entre números y letras, también distribuidos pseudo-aleatoriamente en una página de tamaño A4. Antes de cada tarea, se le presenta al participante un ensayo de práctica con seis ítems, para asegurar que el sujeto ha entendido las instrucciones de cada tarea. El examinador debe corregir cualquier error del participante y se repetirán las instrucciones antes de cada ensayo, de acuerdo con la administración estándar.

Tabla 1. Evaluación neuropsicológica: variables y aspectos evaluados.

FLEXIBILIDAD COGNITIVA	
Trail Making Test (TMT)	
Parte A	Velocidad de procesamiento simple Búsqueda visual Capacidad perceptual visual Velocidad motora
Parte B	Velocidad de procesamiento compleja Flexibilidad cognitiva Búsqueda visual Atención selectiva Razonamiento conceptual
Stroop de palabras y colores (STROOP)	
Palabras	Velocidad de procesamiento simple
Colores	Velocidad de procesamiento simple
Palabras y Colores	Atención sostenida /selectiva
PC	Índice de interferencia
Interferencia	Flexibilidad cognitiva Creatividad Reacción a las presiones cognitivas Atención selectiva
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	
Errores totales	Flexibilidad cognitiva
Respuestas perseverativas	Flexibilidad cognitiva
Errores perseverativos	Flexibilidad cognitiva
Errores no perseverativos	Resolución de problemas
Respuestas de nivel conceptual	Pensamiento conceptual
Categorías completas	Flexibilidad cognitiva

Todos los participantes continúan hasta que completan la tarea, y se mide el tiempo que tarda en completar cada una de ellas.

El test de Stroop de colores y palabras (STROOP, Golden, 1994) es un instrumento útil y fiable en psicología (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Evalúa el procesamiento cognitivo y las dimensiones como flexibilidad cognitiva, resistencia a la interferencia de estímulos externos y creatividad. Existen multitud de versiones del test de Stroop. La tarea utilizada en el presente estudio está compuesta por tres subtareas. En cada subtarea se distribuyen ordenadamente 100 estímulos en una página de tamaño A4 apaisada. Los estímulos de la primera tarea consisten en nombres de colores distribuidos en un orden aleatorio (rojo, azul, amarillo y verde) impresos en tinta negra. En la segunda los estímulos consisten en cuadrados de colores. En la tercera subtarea, se muestran nombres de colores impresos en tintas de colores incongruentes (p.e., la palabra amarillo impresa en tinta roja). Se pide a los participantes que lean las palabras en la primera subtarea, que digan el color del cuadrado en la segunda, y que nombren el color de la tinta en la que están escritas las palabras en la tercera subtarea, tan rápido y acertadamente como sea posible en 60 segundos de tiempo. Se contabilizan el número de palabras, colores y colores de tinta (palabras +

colores) en cada subtarea respectivamente. El incremento en el tiempo que se tarda en realizar la última tarea comparada con las dos tareas básicas se denomina interferencia, y es aceptada como una medida general de flexibilidad cognitiva y control (Uttil & Graf, 1997) o funcionamiento ejecutivo (Moering, Schinka, Mortimer, & Graves, 2004).

Tabla 1.(Cont.) Evaluación neuropsicológica: variables y aspectos evaluados.

MEMORIA Y APRENDIZAJE	
TAVEC	
Recuerdo inmediato en ensayo 1	Memoria inmediata
	Amplitud de memoria de trabajo
Recuerdo inmediato en ensayo 5	Aprendizaje y memoria a corto plazo
Recuerdo total (5 ensayos)	Amplitud de memoria inmediata
Recuerdo libre a corto plazo	Memoria a corto plazo
	Memoria de trabajo
Recuerdo libre a largo plazo	Memoria a largo plazo
Perseveraciones	Errores en memoria
Intrusiones en el recuerdo libre	Errores en memoria
Aciertos en el reconocimiento	Memoria de reconocimiento a largo plazo
Falsos positivos en reconocimiento	Errores en memoria

El Test de Aprendizaje Verbal España-

Complutense (TAVEC, Benedet & Alejandre, 1998) es la versión española del California Verbal Learning Test (CVLT) y se utiliza para la evaluación de la memoria y el aprendizaje verbal. Consiste en dos listas de 16 palabras cada una. Las palabras de la lista A encajan dentro de cuatro categorías diferentes (frutas, herramientas, prendas de vestir y especias). Se

lee al sujeto la lista A en cinco ocasiones, y en cada una se le pide que repita todas las palabras que recuerda de la lista. Entonces se presenta la lista B, como lista de interferencia. Esta lista comparte dos categorías con la lista A (frutas y especias) y tiene palabras de otras dos categorías diferentes (tipos de pescado y herramientas de cocina). El propósito de este test es el de evaluar diferentes procesos de memoria, tales como recuerdo inmediato, aprendizaje, memoria a corto y largo plazo con y sin claves semánticas y reconocimiento.

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Heaton, 2000) es generalmente utilizado para medir la capacidad de deducir conceptos y de aplicar una estrategia para adaptar el comportamiento a condiciones cambiantes (Lezak, 2004). El WCST es un test de flexibilidad cognitiva y solución de problemas ampliamente utilizado en el que se requiere al sujeto que empareje cada carta con una de las cuatro cartas clave basándose en el color, el número o la forma. El principio de clasificación es desconocido para la persona evaluada y cambia sin aviso previo. La tarea del sujeto examinado es descubrir esta regla a base de intentar las distintas posibilidades. La aplicación de este test dura aproximadamente 20 minutos y genera varias puntuaciones psicométricas (ver tabla 1).

2.2.4. Otras variables

Los factores demográficos que se tuvieron en cuenta en este estudio incluyen: a) sexo: hombre/mujer, b) edad: en años, c) nivel educativo: en años de escolarización y d) CI Premórbido: estimado por la versión española de la fórmula de Barona, Reynolds y Chastian (1984) desarrollada por Bilbao-Bilbao y Seisdedos (2004).

2.2.5. Análisis estadísticos.

Primero se analizó si los dos grupos (pacientes y controles) eran equivalentes con respecto a las principales variables demográficas (sexo, edad y nivel educativo). También se incluyó el CI premórbido en estos análisis porque se sabe que es una variable relevante en cuanto a la varianza en los test neuropsicológicos. Las diferencias en distribución del sexo fueron estudiadas utilizando pruebas Chi-cuadrado. Los demás factores demográficos se exploraron utilizando ANOVA. A continuación se analizaron las diferencias en las puntuaciones en los test neuropsicológicos. Inicialmente se realizaron análisis univariados con los datos brutos comparando las puntuaciones medias de casos y controles. Posteriormente, de cara a eliminar el efecto de los posibles factores confusores, se realizó un análisis multivariado ANCOVA para ajustar todos los análisis por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido.

Inicialmente se adoptó un nivel de significación de $p < 0.05$. Sin embargo, se utilizó la corrección de Bonferroni para prevenir la propagación del error tipo I. Aplicando la fórmula, el nuevo nivel de significación situó en $p < 0.002$ para considerar las diferencias como estadísticamente significativas.

2.3. Resultados

Los datos sociodemográficos de los dos grupos que participaron en este estudio pueden verse en la Tabla 2.

Los pacientes con trastorno delirante resultaron ser significativamente mayores y tener un nivel educativo y un CI premórbido más bajo que los controles. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre casos y controles con respecto a la distribución de los sexos, excepto cuando se compararon casos y controles para el TAVEC. El grupo de controles para este test mostró contar con un porcentaje mayor de mujeres.

Las comparaciones con los datos brutos y las comparaciones ajustadas (por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido) entre casos y controles en los dominios de flexibilidad cognitiva, y memoria y aprendizaje se muestran en detalle en las Tablas 3 y 4 respectivamente.

Con respecto a los instrumentos que evaluaban flexibilidad cognitiva, los resultados en el TMT mostraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, tanto en los análisis brutos como en los ajustados, siendo los casos más lentos que los controles en sus respuestas tanto en la parte A como en la parte B del test.

También, las diferencias entre casos y controles en las distintas variables del test de Stroop de colores y palabras fueron estadísticamente significativas en los análisis crudos, excepto en la variable Interferencia. Los casos tendieron a nombrar menos palabras y menos colores, a mostrar puntuaciones más bajas en el subtest de palabras+colores y a tener un índice PC' (una medida de interferencia, tal y como se describe en la Tabla 1) más bajo. Estos resultados siguieron siendo significativos después de ajustar los análisis por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido. Sin embargo, las diferencias entre casos y controles en las puntuaciones en Interferencia no fueron estadísticamente significativas ni antes ni después del ajuste de los análisis.

Tabla 2. Datos sociodemográficos y comparaciones de los grupos.

Variable	Casos (n=86)	Controles para el Trail Making Test (n=336)	Controles para el Stroop de palabras y colores (n=75)	Controles para el Wisconsin Card Sorting Test (n=51)	Controles para el TAVEC (n=267)
Sexo					
Mujeres (%)	53 (61.6)	Chicuarado Sig. Asintótica bilateral .059	Chicuarado Sig. Asintótica bilateral .152	Chicuarado Sig. Asintótica bilateral .112	Chicuarado Sig. Asintótica bilateral .234
	\bar{X} (DT)	\bar{X} (DT)	\bar{X} (DT)	\bar{X} (DT)	\bar{X} (DT)
	\bar{X} (DT)	F	F	F	F
	\bar{X} (DT)	p	p	p	p
Edad (Años)	53.97 (14.43)	34.90 (11.11)	25.97 (3.84)	30.58 (10.57)	37.86 (11.42)
		163.30	265.44	68.03	112.99
		<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
Nivel Educativo (Años)	8.77 (5.09)	12.18 (4.21)	13.00 (4.11)	14.29 (4.07)	11.77 (4.36)
		37.50	33.02	29.56	28.15
		<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
CI Premórbido	115.00 (14.13)	118.11 (13.10)	108.07 (20.28)	121.38 (12.59)	117.61 (13.21)
		4.74	6.41	4.88	2.85
		.030*	.012*	.029*	.092

Por último, los análisis ajustados mostraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables del WCST con el nivel de significación adoptado inicialmente ($p < 0.05$), sin embargo, esta significación desapareció en las variables respuestas perseverativas y errores perseverativos cuando se adoptó el nivel de significación corregido ($p < 0.002$). Los casos tendieron a cometer un número significativamente menor de errores totales y errores no perseverativos. De igual forma, el número de respuestas de nivel conceptual y el número de categorías completadas fue significativamente menor en los casos que en los controles.

Tabla 3. Flexibilidad Cognitiva: Puntuaciones en los test neuropsicológicos y comparaciones entre pacientes con trastorno delirante y controles (Puntuaciones directas).

	Casos (n=86)	Controles (n= 336)	Análisis univariados		Modelo ajustado (por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido)	
			F	p	F	p
TMT	\bar{X} (SD)	\bar{X} (SD)				
Parte A (seg.)	105.33 (71.26)	38.44 (17.23)	234.08	<.002*	71.55	<.002*
Parte B (seg.)	255.75 (237.98)	87.45 (42.10)	150.56	<.002*	64.08	<.002*
STROOP	(n=86)	(n=75)				
Palabras	78.46 (22.60)	98.63 (5.45)	56.00	<.002*	21.78	<.002*
Colores	54.14 (16.86)	75.97 (11.09)	84.35	<.002*	35.87	<.002*
Palabras & Colores	34.05 (12.50)	46.91 (11.57)	39.88	<.002*	14.49	<.002*
PC	31.89 (9.30)	42.71 (4.01)	85.80	<.002*	38.79	<.002*
Interferencia	2.27 (8.50)	4.18 (9.99)	1.47	.228	2.11	.068
WCST	(n=86)	(n=31)				
Errores Totales	28.65 (11.17)	35.84 (20.04)	5.23	.024*	7.59	<.002*
Respuestas Perseverativas	16.63 (11.44)	19.81 (10.64)	1.71	.194	3.13	.012
Errores Perseverativos	14.16 (8.62)	17.97 (9.25)	3.96	.049	3.63	.005
Errores no perseverativos	14.49 (9.04)	17.87 (11.65)	2.48	.119	4.53	.001*
Respuestas de nivel conceptual	26.52 (15.38)	63.23 (15.98)	119.51	<.002*	38.78	<.002*
Categorías completas	1.68 (1.4)	4.61 (1.85)	70.60	<.002*	26.16	<.002*

* Nivel de significación $p = .002$ después de la corrección de Bonferroni.

Con respecto a la memoria y el aprendizaje, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables del TAVEC estudiadas, tanto en los análisis sin ajustar como en los análisis ajustados por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido. Los pacientes mostraron unas puntuaciones más bajas en recuerdo inmediato en el ensayo 1, en el ensayo 5 y en el conjunto de los cinco ensayos, así como en el recuerdo a corto y largo plazo y en los aciertos en el reconocimiento. Adicionalmente, los pacientes mostraron puntuaciones más altas en las variables de error de esta prueba, es decir, en las intrusiones en el recuerdo libre, en las perseveraciones y en los falsos positivos en reconocimiento.

2.4. Discusión

2.4.1. Hallazgos principales, fortalezas y limitaciones.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que investiga la función ejecutiva en una muestra relativamente grande de pacientes con trastorno delirante comparándolos con un grupo de controles. Nuestro objetivo era establecer si los pacientes con trastorno delirante mantenían intactas algunas funciones cognitivas importantes tales como la flexibilidad cognitiva, la memoria y el aprendizaje, y encontramos que este no es el caso. Nuestros resultados demuestran empíricamente que, en la mayoría de los test utilizados, los casos de trastorno delirante tuvieron un peor rendimiento que los controles, lo que continuó siendo cierto tras ajustar los análisis por los potenciales efectos producidos por las diferencias en edad, nivel educativo y

CI premórbido. ⁹

La principal ventaja de este estudio es la muestra de 86 pacientes con trastorno delirante, que representa una muestra relativamente grande dada la infrecuencia de este trastorno y que es, hasta la fecha, la muestra más grande utilizada en un

estudio neuropsicológico del trastorno delirante. Sin embargo, también existen algunas limitaciones. Dado que los casos provenían de un entorno clínico ambulatorio, los controles tuvieron que obtenerse de una fuente diferente. Hay que admitir que puede haberse dado un sesgo de selección ya que los casos y los controles tendían a diferir sistemáticamente en edad, nivel educativo y CI premórbido. Las diferencias en la distribución de sexos entre casos y controles solo fueron significativas cuando se compararon los pacientes y los controles para el TAVEC. En cualquier caso, para contrarrestar estos posibles sesgos, se realizaron análisis multivariados ajustando por todas estas posibles variables confusoras.

Tabla 4. Memoria y aprendizaje: Puntuaciones en los test neuropsicológicos y comparaciones entre pacientes con trastorno delirante y controles (puntuaciones directas).

TAVEC (Puntuaciones tipificadas)	Casos (n=86)	Controles (n= 267)	Análisis univariados		Modelo ajustado (por sexo, edad, nivel educativo y CI premórbido)	
	\bar{X} (SD)	\bar{X} (SD)	F	p	F	p
Recuerdo inmediato en ensayo 1	4.77 (2.13)	6.47 (2.04)	39.39	<.002*	25.63	<.002*
Recuerdo inmediato en ensayo 5	10.24 (3.26)	12.79 (2.77)	45.15	<.002*	21.69	<.002*
Recuerdo total (5 ensayos)	41.31 (12.97)	53.06 (9.31)	76.70	<.002*	51.54	<.002*
Recuerdo libre a corto plazo	8.15 (3.76)	11.65 (2.79)	77.45	<.002*	40.30	<.002*
Recuerdo libre a largo plazo	8.68 (3.81)	12.19 (2.78)	77.51	<.002*	41.95	<.002*
<u>Perseveraciones</u>	7.95 (6.20)	5.69(4.89)	10.85	.001*	4.88	<.002*
Intrusiones en el recuerdo libre	4.96 (4.38)	3.13 (3.18)	16.09	<.002*	6.57	<.002*
Aciertos en reconocimiento	13.38 (2.67)	15.12 (1.16)	67.95	<.002*	18.12	<.002*
Falsos positivos en reconocimiento	3.30 (3.83)	1.42 (3.16)	18.46	<.002*	9.84	<.002*

* Nivel de significación p=.002 después de la corrección de Bonferroni.

2.4.2. Flexibilidad cognitiva

Tal y como han apuntado recientemente Abdel-Hamid et al. (2008), la flexibilidad cognitiva en pacientes con trastorno delirante no ha sido puesta a prueba hasta la fecha. Algunos autores han postulado que los pacientes con trastorno delirante están cognitivamente intactos (Kunert et al., 2007) y este trastorno ha sido tradicionalmente descrito como un trastorno que no evoluciona hacia estados defectuales (APA, 2000; Kraepelin, 1896). Nuestros resultados son, hasta donde sabemos, la primera evidencia empírica sólida que demuestra lo contrario, al menos en las áreas evaluadas de flexibilidad cognitiva, memoria y aprendizaje. No obstante, ha de mencionarse que unos pocos estudios, utilizando muestras más pequeñas y sin el objetivo directo de investigar estas funciones cognitivas específicas, han proporcionado alguna evidencia en línea con la nuestra (Bommer & Brune, 2006; Bommer & Brune, 2007; Walston et al., 2000).

En primer lugar, nosotros encontramos que los casos de trastorno delirante tenían un peor rendimiento en la mayoría de las tareas de flexibilidad cognitiva de nuestro estudio. Por ejemplo, tardaron significativamente más tiempo en completar la parte A del TMT que los controles, lo que puede interpretarse como una velocidad de procesamiento disminuida. Los casos también fueron más lentos en la parte B del TMT, lo que generalmente se interpreta como baja flexibilidad cognitiva (Larrabee & Curtiss, 1995).

Además, la ejecución en el test de Stroop de colores y palabras también refleja un fallo en estas dos áreas. El número de palabras y el número de colores fue significativamente menor en los casos, lo que, de nuevo, evidencia una baja velocidad de procesamiento. Aunque los test de Stroop han sido tradicionalmente considerados como una medida de atención dirigida y de velocidad de procesamiento, también evalúan la flexibilidad cognitiva dado que apuntan sobre la capacidad de cambiar la atención voluntariamente de un aspecto del estímulo a otro (Groth-Marnat, 2000). La flexibilidad cognitiva en las tareas de Stroop se mide a través de las puntuaciones en interferencia (Uttl & Graf, 1997), que se supone que ocurre cuando dos tareas que compiten por recursos atencionales se llevan a cabo al mismo tiempo, como al nombrar los colores de tinta incongruentes con el nombre del color (subtarea de palabras+colores). Las puntuaciones en la variable de interferencia mostraron no ser estadísticamente diferentes entre pacientes y controles en nuestra muestra, aunque las diferencias en el índice PC sí lo fueron. Estas inconsistencias podrían deberse al pequeño tamaño de la muestra del grupo control para esta prueba. Asimismo, los casos tendieron a

Figura 1. Comparación de casos y controles en Trial Making Test (TMT)

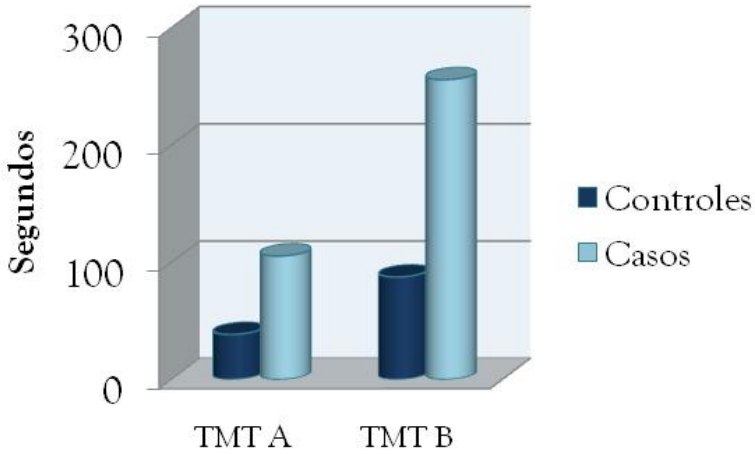


Figura 2. Comparación de casos y controles en Test de Stroop de Palabras y colores

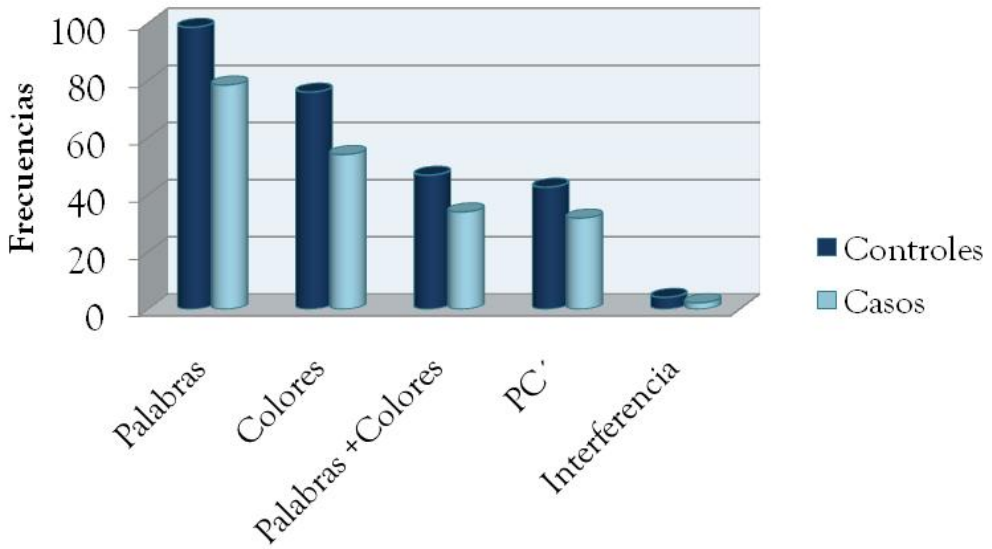


Figura 3. Comparación de casos y controles en Wisconsin Card Sorting Test

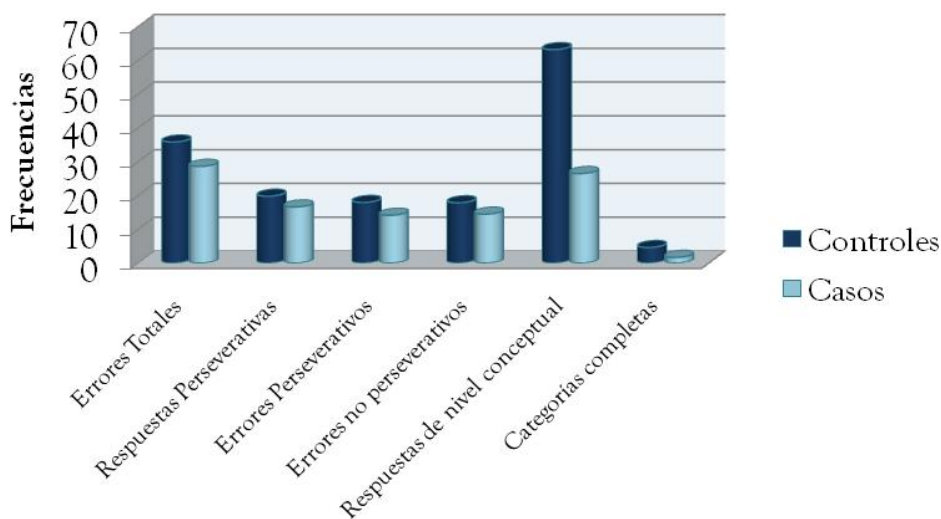
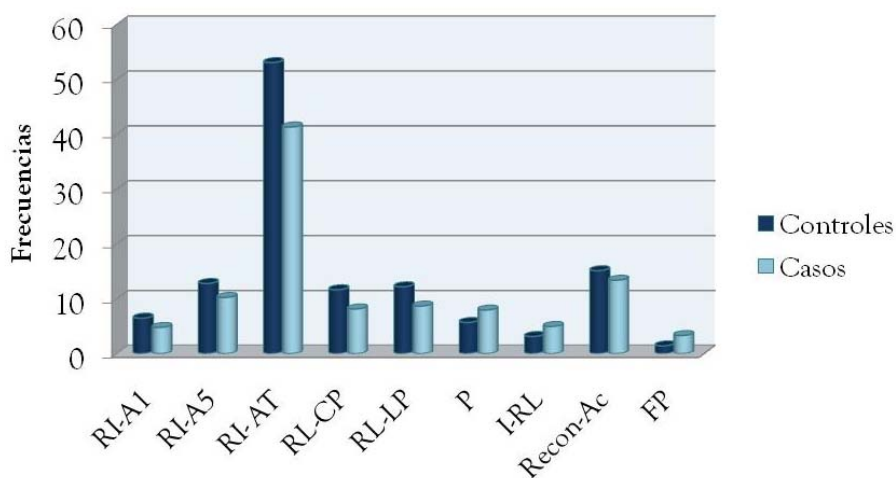


Figura 4. Comparación de casos y controles en Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense



Abreviaturas: RIA1: Recuerdo inmediato en el ensayo 1; RIA5: Recuerdo inmediato en el ensayo 5; RI-AT: Recuerdo total (5 ensayos); RL-CP: Recuerdo libre a corto plazo; RL-LP: Recuerdo libre a largo plazo; P: Perseveraciones; IRL: Intrusiones en el recuerdo libre; Recon-Ac: Aciertos en reconocimiento; FP: Falsos positivos en reconocimiento.

nombrar un menor número de colores en la tarea de palabras+colores, lo que también apunta a la existencia de un deterioro en flexibilidad cognitiva.

Finalmente, el WCST ha sido uno de los test preferidos clásicamente para medir flexibilidad cognitiva. Los pacientes con trastorno delirante cometieron más errores que los controles en la mayoría de las variables del WCST pero, sorprendentemente, mostraron mejores puntuaciones (esto es, menos errores) en el número total de errores. Algunos resultados anteriores en pacientes con trastorno delirante (Bommer & Brune, 2007) y en otros pacientes psicóticos (p.e., Mazurek, Bartyzel, Loza, Mosiolek, & Opielak, 2004) hacían esperar una mayor puntuación en esta variable en nuestros pacientes. Sin embargo, estos hallazgos discordantes podrían explicarse a través de la hipervigilancia que se ha encontrado consistentemente en los pacientes con trastorno delirante (Fear et al., 1996). Esta exagerada vigilancia junto con la necesidad motivacional de evitar el daño (en este caso, los errores), podría ser una explicación plausible para estos resultados, y apoyaría las teorías basadas en los déficits perceptivos y motivacionales en el trastorno delirante. Por otro lado, los pacientes alcanzaron un número significativamente menor de respuestas de nivel conceptual y completaron un número menor de categorías. Dado que el número de categorías completas es considerado particularmente como un marcador muy sensible de flexibilidad cognitiva, nuestra interpretación de estos resultados es que proporcionan una fuerte evidencia a favor de la existencia de un deterioro en flexibilidad cognitiva en los pacientes con trastorno delirante.

2.4.3. Memoria y aprendizaje.

Con respecto a la memoria y el aprendizaje, que fueron explorados a través del TAVEC, las puntuaciones en el recuerdo inmediato en el ensayo 1 se han relacionado con la amplitud de la memoria de trabajo. Nuestros resultados mostraron que los casos de trastorno delirante de nuestra muestra puntuaron significativamente por debajo de los controles en esta prueba, indicando una amplitud de memoria de trabajo reducida. Este deterioro en memoria de trabajo podría hacer difícil el manejo de información y la interacción con el entorno social a los pacientes con trastorno delirante. Además, las bajas puntuaciones tanto en el recuerdo inmediato en el ensayo 5 como en el número total de palabras en los cinco ensayos pueden llevar a la conclusión de que los pacientes con trastorno delirante también tienen dificultad a la hora de aprender nueva información. Más aún, cuando comparamos el recuerdo libre inmediato y el demorado (recuerdo libre a corto plazo y recuerdo libre a largo plazo) con la tarea de reconocimiento, encontramos puntuaciones más altas en esta última, lo que representa un patrón característico de deterioro en la memoria de recuperación. Además, los pacientes puntuaron por encima de los controles en los falsos positivos en la tarea de

reconocimiento, sugiriendo que estos pacientes podrían estar muy motivados para evitar el daño (es decir, el error) (Abdel-Hamid & Brune, 2008). Sin embargo, este número incrementado de falsos positivos no se correspondió con un número mayor de aciertos en el reconocimiento, lo que indicaría un deterioro generalizado en la memoria a largo plazo junto a un sesgo hacia disimular este déficit a través del reconocimiento de falsos positivos.

En resumen, los pacientes con trastorno delirante mostraron un peor rendimiento en todas las tareas de memoria, incluyendo memoria inmediata, a corto y a largo plazo y en reconocimiento, lo que podría ir en contra de los supuestos de Garety y Freeman (Garety & Freeman, 1999) de que el sesgo de saltar a las conclusiones (JTC) de los pacientes con trastorno delirante no es una consecuencia de un déficit de memoria. Sugerimos que en el futuro, la investigación debería estudiar el papel de los déficits de memoria en éste y en otros sesgos cognitivos presentes en las psicosis.

2.5. Conclusiones

En ausencia de una mejor evidencia empírica, hemos demostrado que algunas funciones ejecutivas tales como la flexibilidad cognitiva, la memoria y el aprendizaje en los pacientes con trastorno delirante son claramente peores que las de los controles. Esto es así con la excepción de algunas áreas en las que los casos parecen rendir mejor que los controles, posiblemente indicando hipervigilancia hacia ciertos estímulos selectivos, tal y como ha sido sugerido recientemente (Freeman et al., 2008). Nuestros resultados, sin embargo, no están en línea con la noción tradicional de conservación cognitiva en los pacientes con trastorno delirante. Por el contrario, si la comparamos con los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia, la función ejecutiva de los pacientes con trastorno delirante podría muy bien situarse a mitad de camino entre los pacientes con esquizofrenia y los controles (Villalta-Gil et al., 2006). Además, esto se apoya en la observación clínica de que los pacientes con trastorno delirante tienen un grado intermedio de funcionamiento global y de severidad (Cervilla et al., 2007). Estas conclusiones deberían ser confirmadas o refutadas por estudios que utilizaran muestras incluso mayores de pacientes con trastorno delirante y un diseño más sofisticado de selección de controles y/o por estudios que compararan directamente la función ejecutiva en el trastorno delirante tanto con pacientes con esquizofrenia como con controles sanos.

IV.3

ESTUDIO 2: ASOCIACIONES ENTRE IDEACIÓN PARANOIDE Y FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL SANA

El estudio presentado a continuación está basado en el manuscrito actualmente en consideración editorial en la revista *International Journal of Methods in Psychiatric Research* con el título “*The Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS): preliminary results of the validation study for the Spanish population.*” de los siguientes autores: **Inmaculada Ibanez-Casas**, Pedro Femia-Marzo, Kathryn A. McKenney y Jorge A. Cervilla. Este manuscrito puede consultarse en el Anexo 4

IV.3.1

LA EVALUACIÓN DE LA IDEACIÓN
DELIRANTE EN POBLACIÓN
GENERAL: ADAPTACIÓN AL
ESPAÑOL DEL GREEN ET AL.
PARANOID THOUGHTS SCALES
(GPTS-E).

1. 1. Introducción.

Los delirios son síntomas clave en un gran número de enfermedades, tanto psiquiátricas (esquizofrenia y otras psicosis, depresión, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático) como neurofisiológicas (demencia, epilepsia, corea de Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple y traumatismo craneoencefálico). Pero lo más interesante es que los delirios también se presentan en un alto porcentaje de la población general sana (Freeman, 2007). Esto se ha interpretado como una prueba a favor de la existencia de un continuo en la severidad de los síntomas entre la población clínica y la sana (van Os, 2003). Sin embargo, hasta la creación de las Escalas de Pensamiento Paranoide de Green et al. (GPTS, Green et al., 2008) no existía ninguna medida multidimensional de la ideación paranoide para su uso a lo largo de este continuo entre la población sana y la clínica.

El GPTS fue desarrollado para cubrir la necesidad de disponer de una herramienta que estuviera adaptada a las definiciones actuales de paranoia (Freeman & Garety, 2000), capaz de evaluar el contenido y la severidad del delirio desde un punto de vista multidimensional, que fuera válida y fiable para la evaluar tanto a la población clínica como a la general y lo suficientemente precisa como para detectar cambios clínicos mínimos (Green et al., 2008). Este instrumento se desarrolló como una herramienta fácil y autoadministrada que evalúa tanto las ideas de persecución como las de referencia social y tiene en cuenta la relación jerárquica entre ambas, teniendo en cuenta, al mismo tiempo, las tres dimensiones del delirio (preocupación, convicción y malestar).

El GPTS se compone de un total de 32 ítems que se puntúan sobre una escala tipo Likert con cinco valores. A su vez, está organizado en dos escalas de 16 ítems cada una. La escala A evalúa ideación de referencia social y la escala B, pensamientos persecutorios. Se puede administrar cada escala por separado o se pueden sumar ambas puntuaciones para conseguir un índice global. Las puntuaciones en cada escala pueden oscilar entre 16 y 80 puntos, reflejando las puntuaciones más altas un mayor grado de ideación delirante.

La evaluación de las propiedades psicométricas del GPTS en la muestra de validación original mostró una fiabilidad de consistencia interna adecuada, con valores alfa de Cronbach entre .68 y .95, tanto en las puntuaciones totales como en las sub-escalas y las dimensiones evaluadas. Los análisis de validez por el método test-retest mostraron coeficientes de correlación intra-clase muy significativos (.88 para la escala A, .81 para la escala B y .87 para la puntuación total). Por otro lado, los análisis de la validez concurrente mostraron correlaciones moderadas pero significativas entre las puntuaciones en el GPTS y en la Escala de Paranoia (PS, Fenigstein & Vanable, 1992) y el Inventario de Delirios de Peters (PDI, Peters, Joseph, & Garety, 1999), con valores ρ de Spearman de entre .71 y .81

para la primera, y de entre .39 y .43 para el segundo. En la muestra de validación original, los participantes del grupo clínico puntuaron significativamente por encima de los del grupo no clínico tanto en la puntuación total como en las sub-escalas y en las dimensiones de convicción, preocupación y malestar, lo que confirma la validez de criterio del GPTS. Este instrumento también mostró tener una muy buena sensibilidad al cambio clínico y una adecuada validez discriminante. Basándose en los datos de la muestra de validación original, los análisis ROC mostraron que una puntuación de corte de 68 puntos proporciona un 90% de especificidad (verdaderos negativos) y un 88% de sensibilidad (verdaderos positivos).

En suma, el proceso de validación mostró que el GPTS es una herramienta rápida y fácil de administrar que evalúa los pensamientos delirantes desde un punto de vista multidimensional a lo largo de un continuo de severidad, tanto en población clínica como en población sana, que es sensible al cambio clínico y que posee unas propiedades psicométricas muy robustas. Además, la existencia de dos escalas independientes para evaluar por separado las ideas persecutorias y las de referencia social hace posible que la evaluación de la ideación delirante se realice de una forma evaluar amplia y flexible al mismo tiempo (Green et al., 2008). A día de hoy, no existe un instrumento que reúna todas estas características en español, por lo que se justifica su traducción, adaptación y validación en una muestra de población española.

Según comunicación personal con el autor de la herramienta original, este instrumento no ha sido traducido hasta hoy a ningún otro idioma. Esto podría ser debido a su relativamente reciente publicación. Sin embargo, en su versión original en inglés ha sido utilizado en un gran número de estudios (p.e., Fornells-Ambrojo et al., 2008; Foster, Startup, Potts, & Freeman, 2010; Freeman, Pugh, & Garety, 2008; Freeman & Fowler, 2009; Freeman, Pugh, Vorontsova, & Southgate, 2009; Freeman, Pugh, Vorontsova, Antley, & Slater, 2010).

El presente trabajo se plantea como la fase inicial de un posterior estudio instrumental (Carretero-Dios & Perez, 2007; Montero & Leon, 2007). Los objetivos de este estudio son: a) desarrollar una versión española para su uso en España (GPTS-E), b) proporcionar datos sobre la influencia de ciertos factores sociodemográficos como el sexo, la edad y el nivel educativo sobre las puntuaciones en el GPTS-E en una muestra española, y c) analizar las propiedades psicométricas del nuevo instrumento en esta muestra (fiabilidad, validez, análisis factorial exploratorio y poder predictivo).

1.2. Material y Métodos

1.2.1. Traducción y retrotraducción.

Para obtener una versión en español del GPTS se utilizó el método de retrotraducción. Este proceso proporciona una traducción más precisa que los procedimientos basados en un solo individuo bilingüe que traduce desde el idioma original al idioma de destino (Brislin, 1970; 1980). De acuerdo con este método, un traductor bilingüe tradujo la versión original en inglés del GPTS al español. Para optimizar la calidad del instrumento traducido (Brislin, 1980), este traductor estaba familiarizado tanto con el contenido del instrumento como con la población de destino (nivel educativo, edad, cultura, etc...). Además, este traductor recibió información explícita acerca del uso y objetivos del instrumento final. Dado que la versión original en inglés ya había sido validada y no era posible incluir ningún cambio en ella, no se pudieron utilizar técnicas formales de descentramiento (en las que las versiones en ambos idiomas contribuyen al instrumento final y ambas están abiertas a ser modificadas). En su lugar, se utilizaron técnicas semi-formales de descentramiento al darle al traductor instrucciones explícitas de que tradujera el texto tan exactamente como fuera posible, pero al mismo tiempo utilizando equivalentes comunes en español para todas las palabras y frases. Con este método, se obtuvo una versión en español inicial que fue puesta a prueba en un estudio piloto previo con 20 estudiantes universitarios. Estos estudios piloto han mostrado ser importantes cuando se busca una traducción útil y precisa (Prieto, 1992). Este procedimiento permitió detectar algunas dificultades con la versión española que fueron corregidas. Esta versión española modificada fue entonces traducida de nuevo al inglés (retro-traducción) por otro traductor bilingüe independiente del primero. Este traductor también estaba familiarizado con el contenido y la población de destino del instrumento. Se envió esta versión retro-traducida a la autora original, quien, tras algunas consideraciones, dio su aprobación. La versión española del GPTS (ahora llamada GPTS-E) utilizada en el presente estudio fue el resultado de este proceso de retro-traducción. En el anexo 5 se proporciona una copia del instrumento final.

1.2.2. Participantes.

Un total de 191 personas participaron en el presente estudio, incluidos en dos grupos: el grupo clínico y el grupo no clínico (sano).

La muestra clínica estaba compuesta por 40 pacientes psiquiátricos ingresados que presentaban sintomatología delirante marcada en el momento de la evaluación. Todos los participantes de este grupo fueron reclutados y evaluados en la Unidad de Hospitalización de Salud Mental del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio", en Granada (España). Para

evitar sesgos de referencia, todos los pacientes consecutivos que fueron ingresados en esta unidad desde junio a septiembre de 2010 fueron invitados a participar. La presencia de delirios manifiestos en estos pacientes fue confirmada por su psiquiatra de referencia. De la muestra clínica, 21 (52.5%) eran hombres y la edad oscilaba entre 23 y 78 años ($M = 42.25$; $DT = 12.37$). Respecto al nivel educativo, el 7.5% de la muestra no había terminado primaria, el 55.0% tenían un nivel de primaria, el 20.0% de secundaria, el 12.5% tenían formación profesional y el 5% tenían una diplomatura. Ninguno de los participantes de este grupo tenía una Licenciatura.

Todos los participantes del grupo no clínico ($n=151$) fueron reclutados en Granada (España) mientras asistían a un programa de formación para desempleados organizado por el Servicio Andaluz de Empleo. A través de la administración de la Mini International Neuropsychiatric Schedule (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998) se confirmó que no padecieran ningún tipo de trastorno del Eje I. Los participantes que cumplían criterios para algún trastorno de este eje fueron excluidos del presente estudio (3 participantes excluidos). En la muestra no clínica, 60 (39.7%) eran hombres y las edades oscilaron entre 18 y 69 años ($M= 39.26$; $DT= 11.16$). En cuanto al nivel educativo, el 7.9% no había completado el nivel primario, el 32.5% tenía un nivel de primaria, el 12.6%, de secundaria, el 23.8% tenía formación profesional, el 10.6% tenía una diplomatura y el 12.6% tenía una licenciatura.

1.2.3. Instrumentos.

Tras firmar el consentimiento informado, todos los participantes fueron evaluados con los siguientes instrumentos:

- Mini International Neuropsychiatric Schedule (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998). La M.I.N.I. es una entrevista diagnóstica estructurada para los trastornos psiquiátricos del DSM-IV y la CIE-10. Es un instrumento corto pero preciso utilizado tanto en los ensayos clínicos multicéntricos como en los estudios epidemiológicos.
- Cuestionario sociodemográfico. Con este cuestionario se recogieron datos sobre variables como el sexo, la edad y el nivel educativo, entre otros.
- Versión española del Inventario de Delirios de Peters et al. (PDI, Lopez-Ilundain et al., 2006). Este instrumento se diseñó como una herramienta autoadministrada para evaluar las experiencias delirantes en la población general. Consta de 21 ítems dicotómicos. En caso de respuesta positiva a alguno de ellos, se presentan tres sub-escalas que evalúan la convicción, la preocupación o el malestar relativo al ítem presentado. Estas sub-escalas se puntúan mediante escalas tipo Likert de 5 valores. Se incluyó este instrumento para analizar la validez concurrente con el GPTS-E.

- Versión española de las Escalas de Pensamiento Paranoide de Green et al. (GPTS-E). La versión traducida mantuvo el formato de la versión original, tal y como se describió anteriormente.

1.2.4. Análisis estadísticos.

Los análisis iniciales incluyeron la descripción de las variables sociodemográficas y la evaluación de la homogeneidad de los grupos en cuanto a estas variables (distribución de sexos, edad y nivel educativo). Después se investigaron las asociaciones entre las puntuaciones en GPTS-E y las variables sociodemográficas. Además, se analizaron las puntuaciones en GPTS-E tanto en el grupo clínico como en el no clínico. Finalmente, se investigaron las propiedades psicométricas, obteniendo coeficientes de consistencia interna y estimaciones de la validez. Por último, se realizó un análisis factorial exploratorio y se exploró la validez predictiva utilizando análisis ROC. Se utilizó PASW Statistics v.18 (SPSS Inc.) para realizar los análisis.

1.3. Resultados.

1.3.1. Homogeneidad de los grupos.

La Tabla 1 muestra los resultados de las comparaciones en cuanto a las principales variables sociodemográficas. A pesar de que existían pequeñas diferencias en los porcentajes de hombres y mujeres en ambos grupos, la distribución del sexo en el grupo clínico y el no clínico no fue significativamente diferente ($p=.155$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad entre los grupos ($F=1.74$; $p=.160$). En ambos grupos la media de edad se situó en torno a los 40 años y las edades oscilaron entre los 20 y los 70 años. Sin embargo, los grupos no resultaron equivalentes en cuanto al nivel educativo ($U=2123.00$; $p=.003$). En el grupo no clínico, el 23.18% de los participantes tenían un nivel universitario mientras que en el grupo clínico, solo lo tenían un 5%.

1.3.2. Asociaciones entre puntuaciones en GPTS-E y variables sociodemográficas.

Las puntuaciones en GPTS-E no se asociaron con el sexo en ninguno de los dos grupos (todas las $p>.15$). Las correlaciones (rho de Spearman) entre la edad y la puntuación en GPTS-E, tanto total, como en ambas sub-escalas tampoco fueron significativas (todas las $p>.40$). Sin embargo, se encontró una correlación inversa y moderada pero significativa entre el nivel educativo y las puntuaciones en GPTS-E en la muestra no clínica (rho de Spearman $r_s = -.210$, $p=.010$ para la puntuación total, $r_s = -.185$, $p=.023$ para la escala A, y $r_s = -.239$, $p=.003$ para la escala B)

Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas de las muestras.

		Grupo No clínico n (%)		Grupo clínico n (%)		Sig.
Sexo	Hombres	60 (39.7%)		21(52.5%)		P=.155
	Mujeres	91(60.3%)		19 (47.5%)		
Edad		Media (DT)	Rango	Media (DT)	Rango	P=.160
	Hombres	41.2 (11.78)	21-69	47.7 (13.36)	23-78	
	Mujeres	38.0 (10.60)	18-60	41.7 (11.52)	24-62	
Educación						
PI		12 (7.9%)		3 (7,5%)		P=.003
PC		49 (32.5%)		22 (55.0%)		
S		19 (12.6%)		8 (20.0%)		
FP		36 (23.8%)		5 (12.5%)		
Dip.		16 (10.6%)		2 (5.0%)		
Lic.		19 (12.6%)		0 (0%)		

Abreviaturas: Sig.: Significación del contraste; PI : Primaria incompleta; PC: Primaria completa; S: Secundaria; FP: Formación profesional; Dip: Diplomatura; Lic.: Licenciatura.

1.3.3. Fiabilidad del GPTS-E

1.3.3.1. Consistencia interna.

La fiabilidad de consistencia interna (alfa de Cronbach) para el GPTS-E y sus sub-escalas fue de $\alpha > .96$ en ambos grupos. Se encontraron valores de α superiores a .84 para las dimensiones de convicción, preocupación y malestar (Tabla 2).

Los resultados del análisis factorial (expuestos con más detalle más adelante) proporcionaron una evidencia adicional de la alta consistencia interna del GPTS-E. A

Tabla 2 : Consistencia interna del GPTS-E y sus sub-escalas

	Grupo No clínico	Grupo clínico
GPTS-E REFERENCIA	.915	.920
GPTS-E PERSECUCIÓN	.964	.941
GPTS-E (total) Conv.	.841	.865
GPTS-E (total) Preoc.	.879	.884
GPTS-E (total) Dist.	.893	.869
GPTS-E TOTAL	.963	.960

partir del autovalor dominante obtenido en el análisis factorial se puede estimar el coeficiente θ de Carmines (Carmines & Zeller, 1979). Éste es un indicador del grado de unidimensionalidad de los ítems, y será tanto mayor cuanto mayor sea la varianza explicada por el primer factor; por tanto, los valores altos de este indicador vienen dados por la alta intercorrelación entre los ítems (i.e., su consistencia interna). En esta muestra se obtuvieron coeficientes θ de .968 en la muestra no clínica y de .961 en el grupo clínico.

1.3.4. Validez del GPTS-E

1.3.4.1. Validez de constructo.

Para investigar la validez de constructo se analizaron las correlaciones entre las puntuaciones en el GPTS-E y en el PDI. Los coeficientes rho de Spearman fueron altos y las correlaciones resultaron altamente significativas (Tabla 3). Para comparar las puntuaciones en GPTS-E y PDI se creó un diagrama de Bland y Altman (Bland & Altman, 1986) considerando sus puntuaciones estandarizadas (Figura 1). El coeficiente de correlación de la concordancia fue $r = .837$ (I.C. 95% = .788 - .875). Asumiendo al PDI como criterio, este coeficiente sirve como una estimación de la validez del GPTS-E.

Tabla 3. Coeficientes rho de Spearman entre GPTS-E total, escala A y escala B, y PDI

	Grupo No clínico n=151				Grupo clínico n=40			
	GPTS-E A	GPTS-E B	GPTS-E TOTAL	PDI	GPTS-E A	GPTS-E B	GPTS-E TOTAL	PDI
GPTS-E A	1				1			
GPTS-E B	.700**	1			.794**	1		
GPTS-E TOTAL	.981**	.802**	1		.930**	.953**	1	
PDI	.515**	.538**	.543**	1	.759**	.736**	.772**	1

* Coeficiente rho de Spearman significativo con un nivel de significación de .05

** Coeficiente rho de Spearman significativo con un nivel de significación de .01

1.3.4.2. Validez de criterio.

La validez de criterio se investigó comparando las puntuaciones en GPTS-E en ambos grupos: el no clínico y el clínico. Este último obtuvo puntuaciones significativamente más altas que los participantes sanos en las sub-escalas así como en la puntuación total en

GPTS-E (Tabla 4). El grupo clínico también mostró puntuaciones más altas en las dimensiones de convicción, preocupación y malestar (todas las pruebas U de Mann-Whitney significativas a un nivel de significación de .0001). Finalmente, también es interesante señalar que los rangos de puntuaciones totales en GPTS-E de los grupos no clínico y clínico se solaparon notablemente.

Figura 1: Diagrama de Bland & Altman que compara las puntuaciones en el GPTS-E y el PDI en las muestra clínica y no clínica.

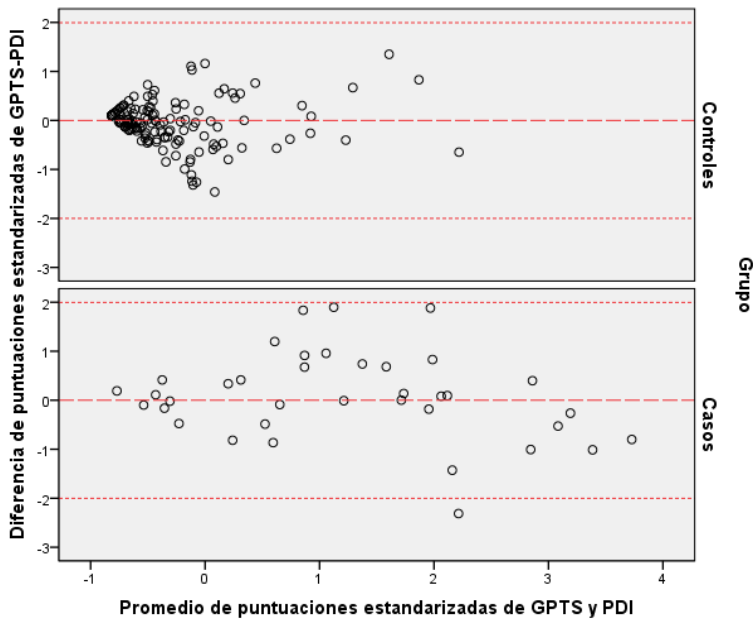


Figura 2: Análisis ROC

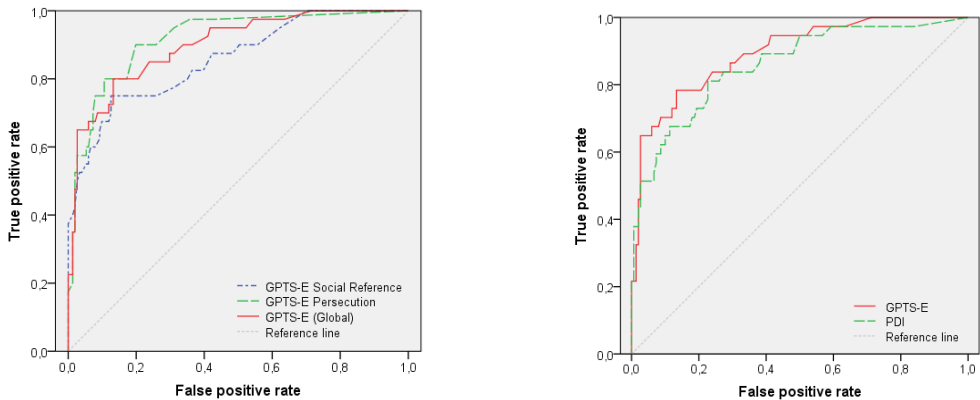


Tabla 4. Puntuaciones observadas en el GPTS-E y sus sub-escalas.

Sub-escala	Grupo No clínico n=151 Media (DT)	Grupo clínico n=40 Media (DT)	t	Sig.
Puntuación en Escala A	25,19 (10,03)	49,88 (20,23)	-7,48	p<0.05
Escala A: Convicción	6,73 (2,51)	13,55 (5,80)	-7,26	
Escala A: Preocupación	5,63 (2,52)	11,38 (5,72)	-6,19	
Escala A: Malestar	7,27 (3,90)	12,25 (5,92)	-5,04	
Puntuación en Escala B	20,85 (10,44)	51,38 (21,46)	-8,73	
Escala B: Convicción	5,33 (2,83)	13,08 (6,05)	-7,87	
Escala B: Preocupación	4,95 (2,37)	12,28 (5,65)	-8,01	
Escala B: Malestar	5,34 (2,94)	12,95 (5,85)	-7,95	
Puntuación total Convicción	12,06 (4,93)	26,63 (10,93)	-8,20	
Puntuación total Preocupación	10,58 (4,54)	23,65 (10,71)	-7,54	
Puntuación total Malestar	12,62 (6,21)	25,20 (10,74)	-7,10	
Puntuación total en GPTS-E	46,04 (19,21)	101,25 (39,58)	-8,56	

1.3.4.3 Validez predictiva.

Se utilizaron análisis ROC para investigar la validez predictiva del GPTS-E. Como se sabe, el área bajo la curva ROC (AUC) es igual a la probabilidad de que un clasificador puntuara un caso positivo elegido aleatoriamente con una puntuación más alta que un caso negativo también elegido al azar. Tal y como se muestra en las figura 2 y en la tabla 5, las áreas bajo la curva ROC para el GPTS-E son extremadamente altas, especialmente para la escala de persecución. La capacidad predictiva del GPTS-E se mostró superior a la del PDI. Aplicando un modelo de regresión logística a estos datos se encontró que una puntuación de 92 puntos en el total del GPTS-E proporcionaba un 97.35% de especificidad y un 65% de sensibilidad. En esta muestra, el GPTS-E tuvo una mayor sensibilidad que el PDI (43.24%).

El coeficiente de concordancia Delta (Martin Andres & Femia Marzo, 2004) mostró un valor de $\hat{\Delta} = 88.7\%$ de acuerdo global entre los diagnósticos hechos con el GPTS-E y con el PDI. Cuando no se considera al PDI como criterio, la consistencia (Martin Andres & Femia Marzo, 2008) tanto del GPTS-E como del PDI es mayor cuando se trata de descartar patología (93.5%) que cuando se trata de aceptarla (57.2%).

Tabla 5: Áreas bajo la curva ROC (AUC)

	AUC*	Intervalo de confianza asintótico del 95%	
		Límite inferior	Límite superior
GPTS-E Escala A	0.857	0.788	0.926
GPTS-E Escala B	0.917	0.869	0.965
GPTS-E total	0.898	0.843	0.953
PDI total	0.859	0.788	0.930

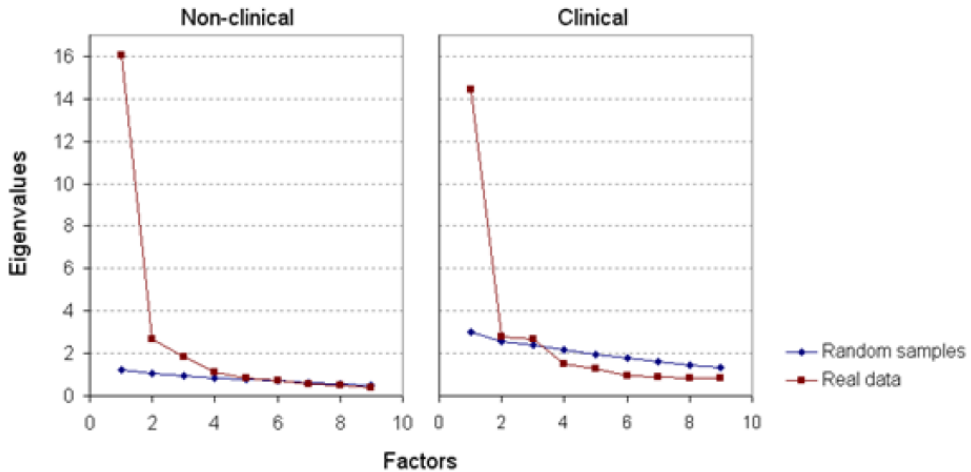
Nota: (*) todas las $p < .001$

1.3.5. Análisis factorial del GPTS-E

La medida Kayser-Meyer-Olkin de adecuación de la muestra fue de .945 y el test de esfericidad de Barlett fue muy significativo ($p < .001$), lo que indicaba que los datos eran adecuados para el análisis factorial. Se considera que los análisis paralelos de Horn (1965) son el mejor criterio para determinar el número de factores (Gorsuch, 2003). Con este procedimiento, encontramos tres componentes claros en el grupo clínico, siendo el patrón factorial del grupo no clínico más difuso (Figura 3).

Para el análisis de la estructura factorial se consideraron diversos métodos de rotación, obteniendo los mejores resultados con la rotación oblicua promax (con el coeficiente habitual $k=4$). El primer componente incluía 14 ítems en el grupo clínico, y 11 en el grupo no clínico, siendo 9 comunes en los dos grupos. Este factor explica el 45,37% de la varianza en el grupo clínico y el 50,67% en el grupo no clínico. Dado que la mayoría de los ítems estaban relacionados con la hostilidad y la amenaza, este componente se denominó “persecución y amenaza”. El componente 3 en el grupo clínico compartía 4 ítems con el componente 2 en el grupo no clínico, así que se consideraron de forma conjunta. Este componente incluía 5 ítems en el grupo clínico y 6 ítems en el no clínico y explicaba el 8,55% y el 8,99% de la varianza en cada grupo. Los ítems incluidos en este factor se referían a contenido puramente persecutorio, y por tanto fue denominado “persecución pura”. De forma similar, el componente 2 en el grupo clínico y el 3 en el no clínico también compartían 4 ítems y se consideraron juntos. Este componente incluía 10 ítems en la muestra clínica y 6 ítems en el grupo no clínico, y explicaba el 8,75% y el 6,26% respectivamente. Los ítems contenidos en este componente estaban relacionados principalmente con contenido de referencia social, así que este componente se denominó “referencia”.

Figura 3: Gráfico de sedimentación de los resultados del análisis factorial para los grupos clínico y no clínico



1. 4. Discusión.

El objetivo del presente trabajo era el de traducir y validar un instrumento psicométrico que evalúa la ideación paranoide en una muestra española de participantes tanto clínicos como sanos. Este instrumento fue diseñado para ser rápido y fácil de usar, y para ser específico para las ideas de referencia y persecución. No existe un instrumento con estas propiedades en español, así que una herramienta de este tipo cubriría las necesidades tanto clínicas como de investigación.

Los resultados presentados muestran que nuestros grupos clínico y no clínico estaban igualados en la mayoría de las variables sociodemográficas, pero no en el nivel educativo. Los participantes sanos mostraron un nivel educativo más alto que el de los pacientes. Esto es razonable dado que el inicio de los síntomas psicóticos habitualmente ocurre en la edad adulta temprana y podrían impedir que los pacientes obtuvieran títulos universitarios, tal y como ocurrió en nuestra muestra.

En línea con los resultados del estudio de validación original, nosotros tampoco encontramos una relación estadísticamente significativa entre las puntuaciones en el GPTS-E y el sexo o la edad. Sin embargo, encontramos una relación inversa y moderada pero significativa entre las puntuaciones en el GPTS-E y el nivel educativo en el grupo no clínico. En este grupo, una menor educación estaba asociada a una mayor puntuación en el GPTS-E. Esta asociación no se investigó en el estudio original, así que estos son los primeros resultados que relacionan el nivel educativo y las puntuaciones en GPTS. El hecho de no haber encontrado esta asociación en el grupo clínico podría estar debido al menor tamaño

muestral o al hecho de que ninguno de los pacientes tenía una licenciatura universitaria. En cualquier caso, estos resultados apoyan el valor diagnóstico del GPTS-E, independientemente del nivel educativo.

Con respecto a la consistencia interna, los valores del α de Cronbach en la muestra española mostraron ser incluso superiores a los obtenidos en la muestra de validación original, apuntando hacia una muy buena fiabilidad del GPTS-E. Esta alta fiabilidad también fue confirmada por el alto valor alcanzado por el coeficiente θ de Carmines.

En relación con la validez del instrumento, en el presente estudio se encontraron correlaciones más altas entre GPTS-E y PDI que en el estudio de validación original, indicando una validez de constructo muy alta. Tal y como se mostró en el diagrama de Bland y Altman (Bland & Altman, 1986), la distribución de los datos no mostró ningún patrón, y todas las puntuaciones estandarizadas se mantuvieron entre $-2DT$ y $2DT$, lo que significa que ambas medidas son comparables en nuestra muestra de población española.

También, en paralelo a los resultados originales, encontramos puntuaciones significativamente mayores en el GPTS-E, en sus subescalas y en las tres dimensiones en la muestra clínica, lo que apunta hacia una buena validez de criterio del nuevo instrumento. El solapamiento entre las puntuaciones de la muestra clínica y no clínica era de esperar, ya que este instrumento fue originalmente desarrollado como una medida continua (Green et al., 2008). Sorprendentemente, el 4% de los participantes sanos puntuaron por encima de la media del grupo de pacientes en la escala A (referencia), un 2% lo hizo por encima de la media en la escala B (persecución) y un 2% por encima de la media en la puntuación total. Esto es consistente con la existencia de un continuo en la psicopatología entre la población general y los individuos delirantes, y sugiere que los pensamientos paranoides pueden ser más frecuentes en la población general de lo que se ha pensado tradicionalmente (Freeman, 2007; van Os, 2003).

Al igual que en la muestra original de validación, nosotros encontramos que las ideas de referencia eran más frecuentes que las de persecución en el grupo no clínico, pero no en el clínico. Esto indica lo adecuado de evaluar las ideas de referencia y de persecución por separado y sugiere que podría existir una relación jerárquica entre ambos tipos de ideas (Green et al., 2008).

Tal y como se ha mencionado, las áreas bajo la curva ROC para el GPTS-E fueron extremadamente altas, particularmente en la escala de persecución, lo que podría estar relacionado a la dominancia de la escala B en el primer factor. Estos resultados apuntan hacia una muy buena validez predictiva del GPTS-E. Este poder predictivo resultó ser incluso

mejor que el del PDI en nuestra muestra española. En cualquier caso, la concordancia entre las puntuaciones en el PDI y el GPTS-E fueron muy altas, lo que significa que ambas medidas son equivalentes para la evaluación del contenido paranoide, principalmente cuando se trata de descartar patología.

Finalmente, nuestro análisis factorial arrojó resultados diferentes a los del estudio de validación original. En este último se obtuvieron dos factores claros, relacionados con contenido referencial y persecutorio respectivamente. Sin embargo, nosotros encontramos tres componentes en nuestra muestra clínica mientras que los factores de la muestra no clínica no mostraron un patrón tan claro. Al igual que los autores originales, encontramos un factor claramente relacionado con el contenido referencial y otro con el contenido persecutorio. Nuestro tercer factor incluía ítems de contenido puramente persecutorio. Esto puede interpretarse como un factor secundario saturando sobre un componente más psicopatológico de la ideación paranoide. Sin embargo, se necesitarán otros estudios que validen este factor y que aclaren su papel psicopatológico.

La limitación más importante de este estudio es la falta de representatividad epidemiológica de la muestra. Sin embargo, el tamaño de la muestra ha demostrado ser adecuado para los análisis presentados. Los resultados de los estudios de equivalencia entre la versión inglesa y la española del GPTS se realizarán tan pronto como la muestra tenga el tamaño necesario. Finalmente, investigaciones futuras analizarán la relación entre las puntuaciones en el GPTS-E y las puntuaciones en ansiedad y depresión, dado que éstas están fuertemente relacionadas con la ideación paranoide.

1.5. Conclusión.

En general, los resultados presentados demuestran que el GPTS-E puede ser usado con confianza en la evaluación de las ideas de contenido referencial y persecutorio en la población española, ya que sus propiedades psicométricas han mostrado ser robustas. Este estudio proporciona un instrumento útil y fácil de usar para la evaluación de la ideación delirante tanto en población clínica como en población general sana. Al igual que el instrumento original, que ha sido utilizado tanto en entornos clínicos como de investigación, se espera que el GPTS-E sea utilizado en España en el estudio de la paranoia a lo largo del continuo entre la población general y la clínica, y como instrumento para evaluar los cambios en la severidad de los síntomas en los pacientes con sintomatología delirante.

IV.3.2

CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS
DE LA IDEACIÓN DELIRANTE
SUBCLÍNICA EN POBLACIÓN
GENERAL SANA.

2.1 Introducción.

Los delirios se definen como creencias falsas pero que se mantienen con una gran convicción a pesar de que exista evidencia en su contra (Kunert et al., 2007). Además, son uno de los síntomas cardinales en los trastornos psicóticos y en otras condiciones psiquiátricas y neurofisiológicas (Ibanez-Casas & Cervilla, in press). Estos síntomas se han relacionado extensamente con déficits en determinados factores neuropsicológicos en poblaciones clínicas con diferentes diagnósticos. En concreto, la literatura en torno a esta relación en pacientes con esquizofrenia paranoide es muy amplia (Bhatt, Laws, & McKenna, 2010; Bornstein et al., 1990; Golden et al., 1980; Kremen et al., 1994; Langell et al., 1987; Mazurek et al., 2004; Paulman et al., 1990; Zalewski et al., 1998). Recientemente, otros estudios también han relacionado los déficits en algunas funciones neuropsicológicas como la flexibilidad cognitiva y la memoria, con la sintomatología paranoide en grupos de pacientes con trastorno delirante (Bommer & Brune, 2006; de Portugal, González, del Amo et al., submitted; Ibanez-Casas, de Portugal, González et al., submitted ; Walston et al., 2000).

Sin embargo, muy pocos estudios han tratado de identificar si estas mismas relaciones entre experiencias paranoides y déficits neuropsicológicos se replican en poblaciones sanas. Esto es sorprendente dado que existe un amplio porcentaje de la población sana que puede llegar a experimentar también sintomatología delirante (Ibanez-Casas et al., submitted). De acuerdo con el modelo de continuo de la psicopatología psicótica, este tipo de estudios con población no clínica serían de gran ayuda para poder profundizar en la comprensión de los fenómenos psicóticos por varios motivos (Johns & van Os, 2001). En primer lugar, se sabe que estas personas que experimentan síntomas paranoides poseen un riesgo mayor de desarrollar un trastorno clínico, tal y como lo demuestran los estudios longitudinales. Por otro lado, los estudios basados en muestras no clínicas ayudarían a comprender la etiología de estos trastornos, ya que se ha demostrado que los mecanismos psicológicos asociados con los síntomas psicóticos también operan en la población no clínica. Por último, conocer cómo ciertos problemas cognitivos pueden preceder o, incluso, conducir a la formación de los síntomas puede jugar un importante papel en la detección temprana, la intervención y la prevención de los trastornos psicóticos (Laws, Patel, & Tyson, 2008). Además de todo esto, la investigación en población sana tiene una ventaja adicional, ya que cuando se utilizan grupos de pacientes, se sabe que la información está contaminada por los múltiples factores confusores que intervienen en este tipo de población, tales como los efectos de la medicación, de la hospitalización, de la estigmatización y, más aún, de los deterioros cognitivos que acompañan a las patologías psicóticas (Woodward et al., 2007; Laws, Kondel, Clarke, & Nillo, 2011; Laws et al., 2008;

Laws & Bhatt, 2005; Sellen, Oaksford, & Gray, 2005). La investigación utilizando grupos de población no clínica superaría estas importantes limitaciones.

La mayoría de los estudios que han investigado la relación entre la sintomatología delirante y los factores neuropsicológicos en población sana hasta ahora se han centrado en diferentes variables de memoria. Estos estudios han encontrado que aquellos individuos que puntúan más alto en las medidas de ideación delirante o esquizotipia, evaluadas fundamentalmente por el PDI (Peters et al. Delusions Inventory, Peters et al., 1999) o el SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire, Raine, 1991), tienen un peor funcionamiento de la memoria, especialmente cuando se refiere a recuerdos falsos (Laws & Bhatt, 2005; Dehon, Bastin, & Laroï, 2008; Dagnall & Parker, 2009). Respecto al resto de variables neuropsicológicas, Woodward et al. (2007) encontraron que no existía correlación entre las puntuaciones en el SPQ y los diferentes factores ejecutivos medidos a través del WCST y el TMT. Por su parte, Laws, Kondel, Clarke & Nillo (2011) encontraron que aquellos individuos con las puntuaciones más altas cometieron más errores de cambio de set que los que obtuvieron puntuaciones más bajas en el PDI.

Dado que los resultados que relacionan la sintomatología delirante subclínica con el funcionamiento neuropsicológico en población sana no son concluyentes, y dado que existe poca evidencia a favor o en contra de la existencia de esta relación, el presente estudio se plantea como objetivo principal el de evaluar las relaciones entre la ideación delirante subclínica medida por un instrumento psicométrico y diversas facetas del funcionamiento neuropsicológico en una amplia muestra de población general sana española. Nuestra hipótesis principal es que, al igual que ocurre en diferentes poblaciones clínicas con sintomatología paranoide, las puntuaciones altas en ideación delirante correlacionarían significativamente con peores puntuaciones en diversas medidas neuropsicológicas en nuestra muestra de población sana.

2.2 Material y métodos.

2.2.1 Participantes.

Un total de 151 participantes pertenecientes a la población general sana con edades comprendidas entre los 18 y los 69 años ($M= 39.26$; $DT= 11.16$) conformaron la muestra del presente estudio. Todos ellos fueron reclutados a través de varias organizaciones que colaboran con el Servicio Andaluz de Empleo para impartir formación a personas en situación de desempleo. El reclutamiento tuvo lugar en varios de estos centros de Granada y su provincia. A todos estos participantes se les administró en primer lugar la Mini International Neuropsychiatric Schedule (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998) para comprobar que

no cumplieran criterios para ningún trastorno psiquiátrico. Los que lo hicieron, fueron excluidos del presente estudio (3 participantes excluidos por episodio depresivo mayor).

2.2.2 Instrumentos.

Previo firma del documento de consentimiento informado, a todos los participantes se les administró una batería de pruebas que incluía las siguientes:

- Mini International Neuropsychiatric Schedule (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998). Es una entrevista diagnóstica estructurada para los trastornos psiquiátricos del DSM-IV y la CIE-10. Es un instrumento corto pero preciso utilizado tanto en los ensayos clínicos multicéntricos como en los estudios epidemiológicos. En el presente estudio, se utilizó como instrumento de cribado para descartar la existencia de patología psiquiátrica en la muestra estudiada.
- Cuestionario sociodemográfico. Con este cuestionario se recogieron datos sobre variables como el sexo, la edad y el nivel educativo. Asimismo, este cuestionario también proporcionó los datos necesarios para estimar el CI premórbido de los sujetos basándonos en la fórmula desarrollada por Bilbao-Bilbao y Seisdedos para población española (cita).
- Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC, Benedet & Alejandre, 1998). Este test es la versión española del California Verbal Learning Test (CVLT) y se utiliza para la evaluación de la memoria y el aprendizaje verbal. A través de dos listas de palabras y diversos ensayos se obtienen puntuaciones para la memoria inmediata, a corto y a largo plazo y puntuaciones en tareas de reconocimiento.
- DKEFS Trail Making Test (TMT, Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Es una adaptación del TMT tradicional y se utiliza para evaluar la secuenciación temporal y la flexibilidad cognitiva. Además, este test permite evaluar funciones tales como la búsqueda visual, la secuenciación de letras y de números y la velocidad motora. Además de contabilizar el tiempo que tarda el sujeto en completar cada condición, se pueden calcular algunos índices de contraste.
- DKEFS Stroop Test (Stroop, Delis et al., 2001). Este test está diseñado para evaluar el control ejecutivo de la atención. La tarea requiere que se responda a un aspecto del estímulo mientras se ignora otro más dominante. Este test consta de cuatro condiciones. Además de registrar el tiempo que tarda el sujeto en completar cada condición y los errores que comete, también se pueden calcular algunas puntuaciones de contraste a partir de estas puntuaciones directas.
- Iowa Gambling Task (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). Este instrumento informatizado evalúa la capacidad para la toma de decisiones

emocionales. En esta prueba, los sujetos deben elegir cartas de entre cuatro mazos que proporcionan diferentes resultados en términos de ganancias y pérdidas económicas. En esta tarea se contabiliza la proporción de mazos favorables frente a desfavorables a lo largo de los cien ensayos del tests, así como la ganancia neta al final de la prueba.

- Amplitud de letras y Números ((Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997). En este test el sujeto debe ordenar mentalmente las secuencias aleatorias de letras y números que se le presentan. Dado que este test demanda tanto el almacenamiento como el procesamiento de la información, está considerado como un test de memoria de trabajo. La puntuación en este test se mide por el número de ensayos correctos y por la longitud de la serie más larga de letras y números que el sujeto ha contestado correctamente.
- Versión española de las Escalas de Pensamiento Paranoide de Green et al. (GPTS-E, Ibanez-Casas, Femia-Marzo, McKenney & Cervilla, submitted). Es un instrumento autoadministrado diseñado para evaluar la ideación delirante tanto en población general como clínica. Consta de 32 ítems divididos en dos escalas (referencia social y pensamiento persecutorio) a las cuales se contesta mediante una escala tipo Likert de cinco valores. El GPTS-E ha sido validado recientemente en población española mostrando unas robustas propiedades psicométricas (Ibanez-Casas, et al., submitted).

2.2.3 Análisis estadístico.

La relación entre las puntuaciones en el GPTS-E y los diferentes factores neuropsicológicos se exploró a través de la matriz de correlaciones de Spearman obtenida a partir de una muestra no clínica de amplio tamaño (n=151). Para la realización de los análisis se utilizó SPSS v.19.

2.3 Resultados.

2.3.1 Descripción de la muestra.

Las características sociodemográficas de la muestra no clínica empleada en el presente estudio han sido descritas con más detalle en otro lugar (Ibanez-Casas et al., submitted). En breve, esta muestra estuvo compuesta por 151 participantes de los cuales, el 39.7% eran hombres (Figura 1). La media de edad fue de 41.2 años para los hombres (DT=11.78) y de 38.0 años para las mujeres (DT= 10.60) (Figura 2). El nivel educativo de los participantes estuvo distribuido del siguiente modo: el 7.9% no había completado el nivel de estudios primarios, el 32.5% tenía un nivel de primaria, el 12.6%, de secundaria, el 23.8%

tenía formación profesional, el 10.6% tenía una diplomatura y el 12.6% tenía una licenciatura (Figura 3).

La media de puntuaciones en el GPTS-E de esta muestra fue de 46,04 (DT = 19,21) en la escala global, de 25,19 (DT = 10,03) en la escala A y 20,85 (DT = 10,44) en la escala B (Figura 4). Estas puntuaciones se sitúan por debajo del punto de corte para el diagnóstico psicopatológico a través del GPTS-E, situado en 92 puntos, y por debajo significativamente de la media de la población clínica utilizada en el estudio de validación en población española (101 puntos). En esta muestra, no obstante, el 4% de los participantes sanos puntuaron por encima de la media del grupo de validación en la escala A (referencia), un 2% lo hizo por encima de la media en la escala B (persecución) y un 2% por encima de la media en la puntuación total. Además, casi un 10%

Figura1. Distribución del sexo en la muestra (n=151)

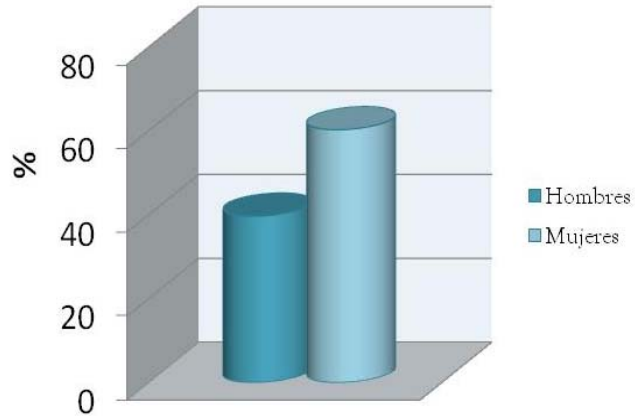
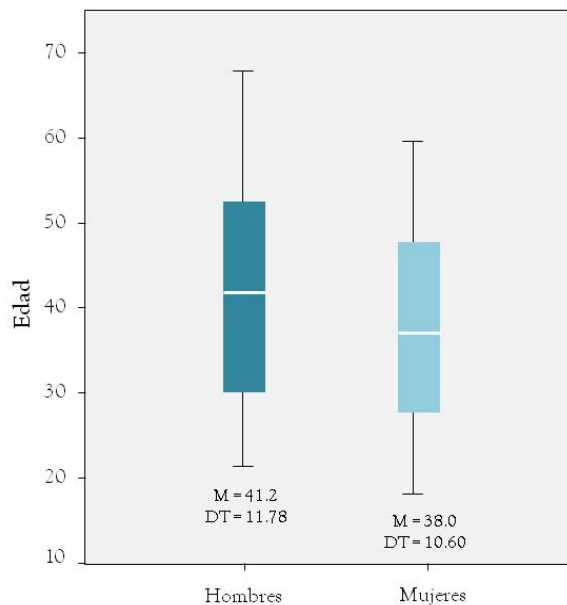


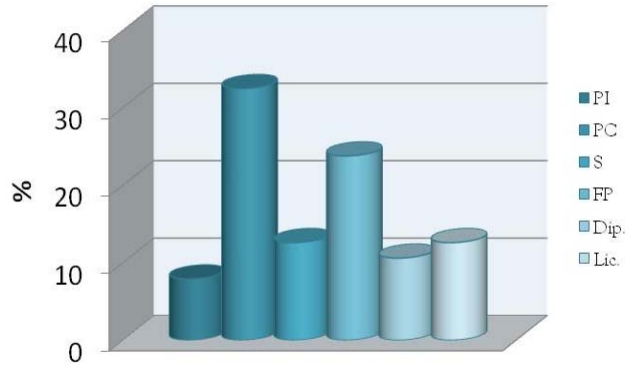
Figura 2: Distribución de la edad en función del sexo en la muestra (n=151)



de esta muestra sana puntuó por encima del punto de corte de 92 puntos.

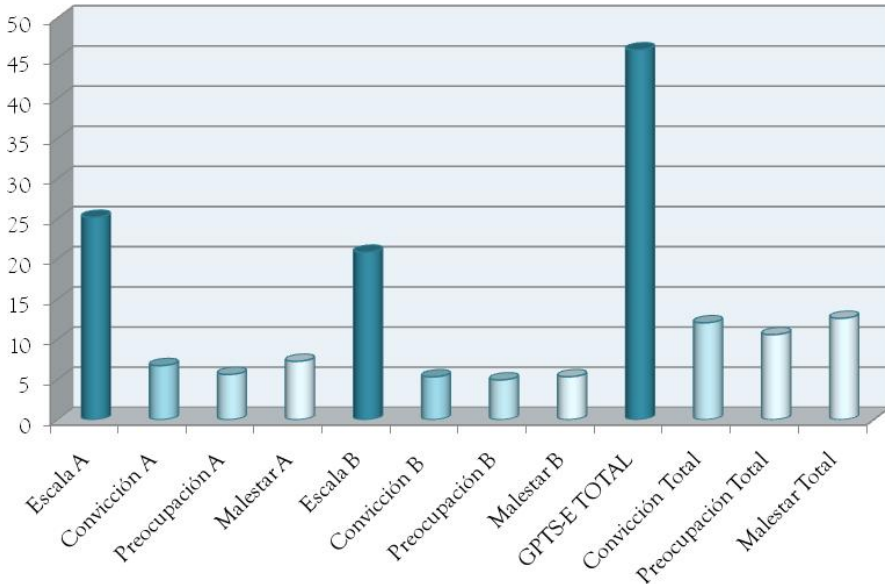
Las puntuaciones en GPTS-E no se encontraron correlacionadas con el sexo ni con la edad (todas las $p > .40$). Sin embargo, se encontró una correlación inversa y moderada pero significativa entre el nivel educativo y las puntuaciones en GPTS-E ($r_s = -.210, p = .010$ para la puntuación total, $r_s = -.185, p = .023$ para la escala A, y $r_s = -.239, p = .003$ para la escala B).

Figura 3. Distribución del nivel educativo en la muestra (n=151)



Abreviaturas: PI: Primaria incompleta; PC: Primaria completa; S: Secundaria; FP: Formación profesional; Dip: Diplomatura; Lic.: Licenciatura.

Figura 4. Puntuación en GPTS -E, subescalas y dimensiones



El CI premórbido, calculado a través de la fórmula de Bilbao-Bilbao y Seisedos (cita), también obtuvo una correlación inversa y moderada pero significativa con las puntuaciones en GPTS-E ($r_s = -,207$; $p = ,01$ con la puntuación total; $r_s = -,181$; $p = ,02$ con la escala A, y $r_s = -,207$; $p = ,01$ con la escala B).

2.3.2 Ideación delirante subclínica y variables neuropsicológicas.

2.3.2.1. Medidas de memoria y aprendizaje

Las correlaciones entre las puntuaciones en el GPTS-E y sus subescalas correlacionaron ligera pero significativamente con las variables de recuerdo total en los 5 ensayos, con el recuerdo libre a corto plazo (solo la escala B y la puntuación total) y con las intrusiones en el recuerdo libre (solo la escala A). Para las dos primeras variables, estas correlaciones fueron de signo negativo, de manera que a mayor puntuación en ideación delirante, menor era el recuerdo total y a corto plazo. Sin embargo, con respecto a las intrusiones, la relación

era de signo positivo, de forma que, a mayor puntuación en la escala A, mayor número de intrusiones. No se encontraron correlaciones significativas para el resto de variables del TAVEC (Tabla 1).

Con respecto a la memoria de trabajo, evaluada por el test de amplitud de letras y dígitos, las correlaciones obtenidas fueron muy bajas y no alcanzaron el nivel de significación requerido.

Tabla 1. Correlaciones entre las puntuaciones en GPTS-E y las variables de memoria y aprendizaje evaluadas por el TAVEC.

TAVEC			Escala A	Escala B	GPTS Total
Recuerdo inmediato en ensayo 1	en	Corr.	-,096	-,035	-,069
		Sig.	,241	,667	,398
Recuerdo inmediato en ensayo 5	en	Corr.	-,043	-,061	-,056
		Sig.	,600	,455	,497
Recuerdo total (5 ensayos)		Corr.	-,230	-,280	-,272
		Sig.	,004*	,001*	,001*
Recuerdo libre a corto plazo		Corr.	-,139	-,162	-,161
		Sig.	,088	,047*	,049*
Recuerdo libre a largo plazo		Corr.	-,112	-,145	-,137
		Sig.	,170	,076	,093
Perseveraciones		Corr.	,125	,011	,071
		Sig.	,126	,892	,383
Intrusiones en el recuerdo libre		Corr.	,184	,114	,158
		Sig.	,024*	,162	,052
Aciertos en reconocimiento		Corr.	,052	-,017	,018
		Sig.	,528	,833	,830
Falsos positivos en reconocimiento		Corr.	,103	,124	,121
		Sig.	,206	,130	,138

2.3.2.2. Medidas de flexibilidad cognitiva.

Para las funciones relacionadas con la flexibilidad cognitiva, que fueron evaluadas a través de las diferentes variables del TMT y el Test de Stroop, se encontraron correlaciones muy bajas y no significativas con las puntuaciones en el GPTS-E y sus subescalas. Tanto las puntuaciones directas como los índices de contraste calculados a partir de ellas resultaron no estar relacionados de manera significativa con las puntuaciones en ideación delirante.

2.3.2.3. Medidas de toma de decisiones emocionales.

Con respecto a las puntuaciones obtenidas en el Iowa Gambling Task (IGT), que evalúa las funciones de toma de decisiones, tampoco se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con las puntuaciones en ideación delirante evaluadas por el GPTS-E.

2.4 **Discusión.**

El objetivo del presente trabajo era el de explorar, en una muestra de población no clínica, las relaciones entre la ideación delirante y diversos aspectos neuropsicológicos, dado que esta relación se ha encontrado consistentemente en muestras de pacientes con diferentes diagnósticos psicóticos (Bhatt et al., 2010; Bommer & Brune, 2006; Bommer & Brune, 2007; Bornstein et al., 1990; Golden et al., 1980; Kremen et al., 1994; Langell et al., 1987; Mazurek et al., 2004; Paulman et al., 1990; Walston et al., 2000; Zalewski et al., 1998). El descubrimiento de estas mismas correlaciones en población no clínica apoyaría la existencia de un continuo en los síntomas psicóticos entre la población sana y la clínica (cita van Os). En este sentido, nosotros predecíamos que unas mayores puntuaciones en ideación delirante medida por el GPTS-E se corresponderían con un peor rendimiento en las tareas neuropsicológicas. Tomando todos nuestros resultados en conjunto, estas relaciones no parecen ser tan claras en nuestra muestra de población sana como las encontradas previamente en las muestras clínicas.

Al igual que en otros estudios, nosotros encontramos algunas relaciones moderadas pero significativas entre la ideación delirante y las puntuaciones en variables que evalúan diversos aspectos de la memoria (Dagnall & Parker, 2009; Dehon et al., 2008; Laws & Bhatt, 2005). Como esperábamos, estas relaciones son inversas cuando se refieren a variables que miden los aciertos en el recuerdo (recuerdo total en los 5 ensayos y recuerdo libre a corto plazo), y son positivas cuando se refieren a errores, (intrusiones en el recuerdo libre). Esto podría estar indicando, en línea con lo que otros autores ya han sugerido anteriormente (Dehon et al., 2008; Dagnall & Parker, 2009; Laws & Bhatt, 2005), que existen ligeros

déficits en memoria relacionados con la ideación paranoide en población general. Sin embargo, el hecho de haber encontrado significación sólo para algunas de las variables y no en todas nos lleva a pensar que los déficits de memoria asociados a la este fenómeno son muy específicos, no generalizados (Laws et al., 2011).

Por otra parte, en línea con los hallazgos publicados anteriormente por Woodward et al. (2007) y Laws et al. (2011), nosotros tampoco hemos encontrado correlaciones significativas entre las puntuaciones en ideación delirantes y las áreas ejecutivas de flexibilidad cognitiva medidas por el TMT o el Stoop. En estos estudios se optó por un diseño de comparación de los casos extremos en cuanto a las puntuaciones en el SPQ y en el PDI respectivamente, mientras que nosotros, en cambio, hemos analizado la variabilidad total de nuestra muestra. En cualquier caso, podemos entender que los resultados son comparables y concluir que ninguno de los diseños mostró resultados estadísticamente significativos en cuanto a las relaciones entre ideación delirante y disfunción ejecutiva en población general.

Por lo que respecta a la toma de decisiones emocionales, dado que los estudios que han investigado a pacientes con esquizofrenia paranoide han mostrado una relación consistente con la ideación delirante (Barch & Dowd, 2010; Bellani, Tomelleri, & Brambilla, 2009; Lee, Lee, Kweon, Lee, & Lee, 2009), podríamos esperar encontrar los mismos patrones en la población no clínica, cosa que no ha sucedido. En su muestra de estudiantes universitarios, Cella, Dymond & Cooper (2009) no encontraron diferencias significativas entre los sujetos que puntuaban alto y bajo en tendencia al delirio en cuanto al rendimiento en tareas de aprendizaje emocional con una variación sobre el IGT (Bechara et al., 1994). Nuestros resultados están en la línea de los suyos, al no demostrar una relación significativa entre las puntuaciones en GPTS-E y las distintas variables del IGT. No obstante, no se debe perder de vista que la relación encontrada en el caso de los pacientes no está exenta de contaminación proveniente principalmente del deterioro cognitivo generalizado que experimentan estos pacientes con cuadros psicóticos más graves. Futuros estudios deberán explorar más a fondo esta área de funcionalidad tanto en pacientes como en sujetos sanos.

En línea con los hallazgos de Laws, Kondell, Clarke & Nillo, (Laws et al., 2011), que encontraron que existía un déficit moderado en el CI en su grupo con puntuaciones altas en el PDI, nosotros también hemos encontrado una correlación inversa y débil, pero significativa, entre las puntuaciones en GPTS-E y el CI estimado por la fórmula de Bilbao-Bilbao y Seisdedos (2004). No obstante, estos autores comprobaron empíricamente que la relación entre la tendencia al delirio y los déficits en la función ejecutiva es independiente de

cualquier déficit intelectual general controlando por esta variable en sus análisis y asumimos que estos resultados son también aplicables a nuestros datos.

La principal ventaja de este estudio es el gran tamaño de la muestra, lo que permite que las conclusiones realizadas a partir de sus datos sean sólidas. Además, podemos estar seguros de que contamos con una muestra completamente sana a nivel psiquiátrico, ya que se administró una herramienta de cribado a todos los sujetos, y aquellos que cumplieron criterios para cualquier trastorno del Eje I fueron excluidos del estudio. Sin embargo, una de sus principales desventajas es que esta muestra podría estar sesgada, ya que está formada únicamente por participantes en situación de desempleo. No obstante, la desfavorable situación económica actual, con tasas de desempleo extremadamente altas, nos permite asumir que la muestra obtenida puede contar con unas proporciones, en cuanto a la distribución del sexo, la edad y el nivel educativo, realistas y comparables a la población general sana que no está en esa situación.

2.5. Conclusiones.

Nuestros datos no proporcionan evidencia a favor de la existencia de una relación significativa entre la ideación delirante y los diversos factores neuropsicológicos en la población sana, excepto por lo que se refiere a algunos aspectos concretos del rendimiento en tareas de memoria. Esto permite concluir que los déficits neuropsicológicos relacionados con la ideación delirante en la población no clínica, de existir, son altamente específicos y circunscritos. Posteriores estudios deberán ahondar en la investigación de estos déficits sutiles y explorar más a fondo el papel que juega el rendimiento intelectual en estos hallazgos.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo general de la presente tesis era el de comprobar empíricamente si existen alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico asociadas a la expresión (fenotipo) de síntomas paranoides, tanto en población clínica como en población general sana. Para ello, el primer objetivo era el de describir el estado de la cuestión en torno a la investigación en el delirio. En primer lugar, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en busca de aquellos factores neuropsicológicos que se han encontrado empíricamente relacionados con la presencia de sintomatología delirante. Esta revisión nos permitió demostrar que, hasta la fecha, la investigación neuropsicológica en torno al delirio en grupos de población distintos a los de pacientes con esquizofrenia paranoide es muy escasa. De este modo, se justifica un mayor esfuerzo investigativo en este área utilizando muestras diferentes a las ya descritas extensamente en la literatura. Concretamente se propone utilizar para tales estudios a pacientes con trastorno delirante, que permitirían eliminar la posible confusión aportada por otros síntomas tanto positivos como negativos presentes en otros cuadros psicóticos, y a muestras amplias de la población general sana, en las que se eliminaría cualquier posible factor confusor relacionado con la psicopatología clínica.

Esto nos conduce directamente al primer estudio, en el que se estableció el objetivo de estudiar el perfil neuropsicológico de los pacientes con trastorno delirante. La investigación con este tipo de pacientes es escasa debido a varias dificultades metodológicas y conceptuales, como se explicó en la introducción teórica de la presente tesis. Pero, sobre todo, la mayor dificultad estriba en la baja prevalencia del trastorno (<0.1%) y en la baja conciencia de enfermedad acompañada de niveles de funcionalidad relativamente altos de estos pacientes, lo que les hace reacios a buscar ayuda psiquiátrica. Por todo ello, es difícil conseguir una muestra grande de estos pacientes. No obstante, en la presente tesis se han presentado los datos relativos a una muestra de 86 pacientes con trastorno delirante, lo que representa, hasta la fecha, la mayor muestra de este tipo de pacientes estudiada con este nivel de detalle.

En una primera aproximación descriptiva, se utilizaron los cuatro factores obtenidos a partir de un análisis factorial con los datos de la PANSS (“Paranoide”, “Cognitivo”, “Esquizoide” y “Afectivo”), obtenidos en nuestra muestra de pacientes con trastorno

delirante, para estudiar la relación entre estos patrones sintomáticos y el funcionamiento neuropsicológico y psicosocial. Este estudio nos permitió demostrar que, aunque las puntuaciones de los pacientes en las diferentes áreas neuropsicológicas se mantuvieron dentro de la normalidad ($\pm 1.5DT$), existen ciertos resultados que podrían estar indicando la existencia de déficits en el funcionamiento neuropsicológico. Concretamente estos déficits se encontraron en varios aspectos del funcionamiento de la memoria. Más concretamente, las puntuaciones en memoria de los pacientes con trastorno delirante fueron el factor neuropsicológico que obtuvo las peores puntuaciones, situándose algo más de 1DT por debajo de la norma, lo que interpretamos como indicio de “posible daño”. Específicamente, la memoria de trabajo se encontró correlacionada, incluso después de ajustar los análisis por los posibles factores confusores, con los factores “Cognitivo” y “Afectivo”. Y también fue la memoria, junto con los patrones sintomatológicos “Paranoide” y “Cognitivo” los factores que mejor explicaron el funcionamiento social de los pacientes, como se desprende de nuestros análisis de regresión múltiple.

Posteriormente se añadió una muestra de controles sanos a la de pacientes para superar la limitación de la comparación con los datos normativos realizada en el estudio anterior. Esta comparación con controles permitió realizar análisis más finos que mostraron la existencia de déficits ejecutivos claros en estos pacientes en las áreas de flexibilidad cognitiva, memoria y aprendizaje. Nuestros resultados demostraron empíricamente que, en la mayoría de los test y variables utilizados, los pacientes con trastorno delirante tuvieron un rendimiento peor que los controles, lo que se mantuvo tras ajustar los análisis por los potenciales efectos confusores.

En primer lugar, por lo que respecta al área de flexibilidad cognitiva los pacientes con trastorno delirante tardaron significativamente más tiempo en completar tanto la parte A como la B del TMT, lo que generalmente se interpreta como indicador de una baja flexibilidad cognitiva. Además, la ejecución en el test de Stroop de colores y palabras también refleja un fallo en esta área. Por último, los pacientes con trastorno delirante cometieron más errores que los controles en la mayoría de las variables del WCST.

Con respecto a las variables que evaluaban los distintos aspectos de la memoria, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables del TAVEC, incluso después de ajustar por los posibles factores confusores, mostrando los pacientes un rendimiento significativamente peor que los controles en todas las áreas evaluadas.

Como ya se ha mencionado, los estudios previos de tipo caso-control han sido muy escasos en el área de los factores neuropsicológicos relacionados con los delirios. No

obstante, los resultados obtenidos en los dos estudios presentados están en línea de los obtenidos en otros estudios que utilizaron muestras más pequeñas (Bommer & Brune, 2006; Bommer & Brune, 2007; Brune et al., 2010; Conway et al., 2002; Evans et al., 1996; Fujii et al., 1999; Hardoy et al., 2004; Herlitz & Forsell, 1996; Jibiki et al., 1994; Lapcin et al., 2008a; Lapcin et al., 2008b; Lepasovic et al., 2009).

Una vez comprobado que existía una relación clara entre sintomatología delirante y alteraciones en la función ejecutiva en pacientes con trastorno delirante, se planteaba la cuestión de si se podrían encontrar relaciones similares en población sana en función de sus puntuaciones en ideación delirante (subclínica). De encontrarse resultados positivos, esto apoyaría la teoría de continuo de la sintomatología psicótica entre la población sana y la clínica (Johns & van Os, 2001; van Os, 2003).

Para comprobarlo, en primer lugar se adaptó a la población española una herramienta psicométrica que evalúa la ideación delirante de contenido referencial y persecutorio: el GPTS-E. Los análisis sobre las propiedades psicométricas de esta herramienta adaptada mostraron que contaba con una fiabilidad y validez adecuadas.

Finalmente, en el último estudio se exploraron las correlaciones entre las puntuaciones en ideación delirante (utilizando el GPTS-E) y el funcionamiento neuropsicológico en las áreas de memoria y aprendizaje, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones emocionales en una amplia muestra de población general sana (n=151). Nuestros resultados, en línea con los obtenidos por otros grupos (Woodward et al., 2007; Laws et al., 2011; Laws & Bhatt, 2005; Dehon et al., 2008; Dagnall & Parker, 2009), mostraron que las disfunciones ejecutivas relacionadas con la ideación delirante son muy específicas. Concretamente, la mayoría de estudios han coincidido en señalar a los déficit en diversos aspectos de la memoria como el área más relacionada negativamente con la ideación delirante, siendo otros aspectos, como la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones, funciones en las que no se pueden encontrar estas relaciones. Si bien es cierto que la investigación en este área no ha sido muy extensa, los pocos estudios publicados hasta la fecha han encontrado resultados comparados a los expuestos en la presente tesis.

En definitiva, tomando todos los resultados presentados en conjunto, y respondiendo al objetivo general de la presente tesis, que era el de conocer cuáles son los factores neuropsicológicos asociados a la expresión de síntomas paranoides, se puede concluir que el área neuropsicológica que ha mostrado una relación consistente con la ideación delirante, independientemente del grado de severidad de ésta, es la memoria. Nuestros resultados han mostrado que esta función exhibe un déficit graduado desde la población sana hasta la clínica y dentro de la clínica, en sus diferentes niveles de gravedad. Por tanto,

estos resultados, como se ha indicado repetidamente a lo largo de este trabajo, apoyarían la visión de continuo prevalente en la teorización sobre psicosis hoy en día (van Os, 2003; Johns & van Os, 2001).

A partir del modelo integrador de las teorías sobre el delirio propuesto intuitivamente en la introducción teórica de esta tesis, podríamos especular que estas alteraciones en la memoria podrían incidir sobre la ocurrencia de determinadas experiencias perceptuales anómalas, iniciando así el ciclo de formación y mantenimiento del delirio. Por otro lado, estos déficits específicos en la memoria de trabajo y verbal podrían dificultar la interacción de la persona con delirios con su medio, produciendo en individuos especialmente susceptibles la explicación delirante de algunas de las experiencias cotidianas.

Es importante recordar que, como demuestran los datos presentados, a medida que aumenta la severidad de la sintomatología, también lo hace el grado de alteración neuropsicológica y el número de áreas afectadas, por lo que es lógico asumir que no será solo una función la que podrá verse afectada en el transcurso y la evolución del trastorno psicótico que cursa con delirios. Es más, los datos presentados en la presente tesis acerca de la afección neuropsicológica de los pacientes con trastorno delirante indican que este es, precisamente, el caso. Es posible que cada factor neuropsicológico esté asociado a una determinada manifestación del delirio, como discutíamos allí. Por tanto, las alteraciones en flexibilidad cognitiva pueden estar incidiendo sobre el mantenimiento firme y rígido de las ideas delirantes una vez que estas ya se han producido, mientras que las alteraciones de memoria podrían estar más relacionadas con la formación original del delirio, y con los sesgos cognitivos hacia el recuerdo selectivo de información que apoya el delirio.

No obstante, en última instancia es necesario señalar que ninguno de los diseños empleados en los estudios expuestos en esta tesis permite hacer inferencias sobre la direccionalidad de las relaciones causales entre los factores neuropsicológicos y el delirio. Por lo que sabemos a través de estudios de corte longitudinal, existen algunos factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de pensamiento paranoide. Estos factores incluirían variables de vulnerabilidad genéticas, sociales y de personalidad. Sin embargo, sería necesario determinar si estas disfunciones neuropsicológicas sutiles representan también un factor de riesgo o si los déficits neuropsicológicos encontrados en las poblaciones de pacientes son el producto del trastorno o de su tratamiento.

A la luz de los resultados mostrados en la presente tesis, se propone la posibilidad de continuar con futuras líneas de investigación en el área que podrían ser las siguientes:

- 1) Establecer cuáles son los patrones de déficits comunes y los diferenciales entre los distintos grupos de pacientes con trastornos psicóticos a lo largo del continuo de severidad (población general, trastorno delirante, esquizofrenia paranoide y esquizofrenia no paranoide). Esto permitiría especificar cuáles son los endofenotipos propios de cada trastorno, lo que validaría su entidad nosológica, al tiempo que permitiría avanzar en la investigación genética de los mismos.
- 2) Establecer la dirección causal de la relación entre sintomatología delirante y funcionamiento neuropsicológico a partir de estudios de corte longitudinal que determinen, asimismo, cuáles son los factores de riesgo efectivos relacionados con el funcionamiento neuropsicológico para el desarrollo de trastornos psicóticos.
- 3) Desarrollar y poner a prueba programas de rehabilitación cognitiva que incidan sobre los aspectos más desfavorecidos en el funcionamiento neuropsicológico de las personas que exhiben ideación paranoide, concretamente en las áreas de flexibilidad cognitiva y memoria.
- 4) Examinar la influencia de determinadas condiciones comórbidas (específicamente los cuadros ansiosos y/o depresivos) sobre el rendimiento neuropsicológico de las personas que muestran ideación delirante, ya sean de la población sana, o clínica.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

A partir de los datos presentados y discutidos en la presente tesis podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) Existe muy poca investigación sobre la asociación entre ideación delirante y factores neuropsicológicos en otros grupos que no sean pacientes con esquizofrenia paranoide.
- 2) Estudiar estos factores en poblaciones menos contaminadas, como los pacientes con trastorno delirante o la población general sana, está justificada.
- 3) Los pacientes con trastorno delirante presentan déficits ejecutivos significativos en las áreas de flexibilidad cognitiva, memoria y aprendizaje. Estos déficits se sitúan a medio camino de severidad entre los experimentados por la población sana y los mostrados en los cuadros psicóticos más severos.
- 4) Estas asociaciones entre sintomatología delirante y déficits neuropsicológicos no se replican en la población general sana, excepto en el área de la memoria, donde se encuentran alteraciones sutiles relacionadas con altas puntuaciones en ideación delirante.
- 5) Nuestros datos apoyan la visión de continuo que prevalece hoy en día en la conceptualización de los trastornos psicóticos.

CAPÍTULO VII

GENERAL DISCUSSION

(DOCTORADO EUROPEO)

The main aim of the present PhD thesis was to empirically test for the presence of neuropsychological alterations in association with the expression (phenotype) of paranoid symptoms, both in clinical and in general healthy populations. To do so, the first goal was to describe the state-of-the-art in delusions research. First, a comprehensive review of the literature was performed, looking for the neuropsychological factors that had been empirically related with delusional symptoms. This review showed that, to date, neuropsychological research in delusions in groups other than patients with paranoid schizophrenia has been very rare. This way, we justified a greater research effort in this area using samples different from that extensively described in the literature. Specifically, we proposed to use patients with delusional disorder instead, given that research with these groups is not contaminated by positive and negative symptoms that can be found in other psychotic conditions. Also, we proposed to study large healthy samples, in which every possible confounding factor related to psychopathological conditions would be eliminated.

This led directly to our first study, aimed at exploring the neuropsychological profile of delusional disorder patients. Research with this group of patients is scarce due to many methodological and conceptual difficulties, as described in the introductory chapter of this thesis. But the main reason why research is so difficult in this disorder is because of its low prevalence (<0.1%) and the lack of insight, together with high levels of functionality, found in these patients, which makes them reluctant to seek psychiatric treatment. Because all this, it is difficult to obtain a large sample of patients with delusional disorder. However, the present thesis showed data of a sample consisting in 86 delusional disorder patients, which represents the largest sample studied from a neuropsychological perspective to date.

In an initial descriptive approach, the four factors obtained after a principal components analysis (PCA) of the data from our delusional disorder patients on the PANSS (“Paranoid”, “Cognitive”, “Schizoid” and “Affective”) were used to explore the relationship between symptomatic factors and neuropsychological and social functioning. This study allowed us to show that, although scores on all neuropsychological areas were within the norm (± 1.5 SD), some of the results could indicate the existence of some deficits in neuropsychological functions. These deficits were specifically found in various aspects of

memory. On the whole, patients scores in memory tests were the neuropsychological factor that showed the worst results, with scores of more than 1SD above the norm, which was interpreted as “possibly impaired”. In particular, working memory was found to be correlated, even after controlling for the possible confounding factors, with the “Cognitive” and “Affective” symptomatic factors. It was also memory variables, together with “Paranoid” and “Cognitive” symptoms, the factors which showed to be the best predictors of social functioning, after our multiple regression analyses.

Following this initial study, a large sample of controls was added in order to overcome the limitations of the previous comparisons with normative data. This permitted a more refined analysis that showed the existence of clear executive deficits in delusional disorder patients in the areas of cognitive flexibility, memory and learning. Our results empirically demonstrated that, in most test and variables used, patients with delusional disorder showed a poorer performance than controls, which remained to be true after controlling the analysis for the possible confounders.

First, with regard to cognitive flexibility, patients with delusional disorder showed increased times in both part A and B of TMT, which is generally interpreted as indicator of a poor cognitive flexibility. Moreover, the performance in the color-word Stroop task also reflected a failure in this area. Finally, patients made a greater number of errors in most WCST variables.

With respect to memory variables, there were also significant differences in all TAVEC variables, even after adjusting for possible confounders, patients showing significant poorer scores than controls in all the studied variables.

As mentioned before in this thesis, neuropsychological case-control studies in delusions are quite rare. However, our results are congruent with some others previously published data using smaller samples (Bommer & Brune, 2006; Bommer & Brune, 2007; Brune et al., 2010; Conway et al., 2002; Evans et al., 1996; Fujii et al., 1999; Hardoy et al., 2004; Herlitz & Forsell, 1996; Jibiki et al., 1994; Lapcin et al., 2008a; Lapcin et al., 2008b; Leposavic et al., 2009).

Once this relationship between delusional symptoms and disruptions in executive functions was proven for delusional disorder patients, the question of whether similar relationships could be found in healthy populations based on their scores on delusions arose. Finding positive results would support the continuum theories of psychotic symptoms between general and clinical populations (Johns & van Os, 2001; van Os, 2003).

To test this relationship, we first adapted a psychometric tool assessing delusional thoughts to the Spanish population. The analyses on the psychometric properties of this adapted instrument showed adequate reliability and validity.

Finally, the last study explored the correlations between scores in delusional ideation (GPTS-E) and neuropsychological functioning in the areas of memory and learning, cognitive flexibility and emotional decision-making in a large sample of the general population. Our results, in line with those reported by other groups (Woodward et al., 2007; Laws et al., 2011; Laws & Bhatt, 2005; Dehon et al., 2008; Dagnall & Parker, 2009), showed that executive dysfunctions associated with delusional ideation are very specific. Particularly, the majority of studies found that deficits in diverse aspects of memory are the areas most negatively related with delusional ideation, being other aspects such as cognitive flexibility and decision making, functions in which these relationships cannot be found. Although research in this area has not been very extensive, a handful of studies published to date have found results comparable to those exposed in this thesis.

In summary, taking all the results presented together, and targeting at the main aim of this thesis, which was getting to know the neuropsychological factors associated with the expression of paranoid symptoms, it can be now concluded that the neuropsychological area that has consistently shown a clear relationship with delusional ideation, regardless of its degree of severity, is memory functioning. Our results have shown that this function exhibits a graduated deficit from healthy to clinic populations and, among the patients, in their different levels of severity. Therefore, these results support the vision of a continuum of symptoms which is prevalent in the psychosis theorizing today (van Os, 2003; Johns & van Os, 2001).

From the integrative model proposed in the introduction, we could speculate that these alterations in memory could have an impact on the occurrence of certain anomalous perceptual experiences, thus starting the cycle of formation and maintenance of delusions. On the other hand, these specific deficits in working and verbal memory could make it difficult for the people with delusions to interact with their environment, producing a delusional explanation for some everyday experiences in especially susceptible individuals.

It is important to note that, according to the presented data, as severity of symptoms increases, so does the degree of neuropsychological dysfunction and the number of affected areas. So it is logical to assume that there will be not only one affected function throughout the course and evolution of a psychotic disorder. Indeed, the data on neuropsychological impairment in delusional disorder patients presented indicate that this is precisely the case. It is possible that different neuropsychological factors are associated to different characteristics

of delusions, as we discussed above. This way, alterations in cognitive flexibility could lead to the rigid maintenance of paranoid ideas while memory alterations could be more related with the original formation of delusions and with the cognitive biases towards selective information supporting the delusion.

Finally, it is important to mark that any of the aforementioned studies presented allows inferences on the direction of causality between neuropsychological factors and delusions. As we know from longitudinal studies, there are some risk factors related to the development of delusional thoughts including genetic, social and personality vulnerability factors. However, it would be of interest to determine whether these neuropsychological variables also represent a risk factor for delusions or if the deficits found in clinical populations are the result of the disorder or its treatment.

In the light of the results presented here, we propose the following as areas of possible future lines of research:

- 1) To establish the common and differential patterns of neuropsychological dysfunction among the different groups of people with delusions, throughout the continuum of severity (general population, delusional disorder, paranoid schizophrenia and non-paranoid schizophrenia). This would allow the specification of characteristic endophenotypes for each condition, which would then validate their nosologic validity, and will facilitate the genetic research in psychosis.
- 2) To establish the causality direction between delusional symptoms and neuropsychological functioning through longitudinal studies, which would then determine the effective risk factors related with neuropsychological functioning in the development of psychotic disorders.
- 3) To develop and test cognitive rehabilitation programmes focused on the most damaged aspects of neuropsychological functioning in people with delusions, specifically in the areas of cognitive flexibility and memory.
- 4) To examine the influence of comorbid conditions, such as anxiety and depression disorders, on the neuropsychological functioning of people with delusional ideation, both in clinical and healthy populations.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONS

From the results exposed and discussed in the present thesis, we can conclude the following:

- 1) There is very little research on the association between delusional ideation and neuropsychological factors in other populations different from patients with schizophrenia.
- 2) To study these neuropsychological factors in less contaminated populations, such as patients with delusional disorder and general healthy population, is justified.
- 3) Patients with delusional disorder exhibit significant executive deficits in cognitive flexibility, memory and learning functions. These deficits are half way through to those presented in more severe psychotic conditions and healthy individuals.
- 4) These associations between delusional symptoms and neuropsychological deficits is not replicated in the general healthy population, except for deficits in memory functions, where subtle alterations related to higher scores on delusional ideation has been found.
- 5) Our data support the continuum view which is prevalent in today's conceptualization of psychotic disorders.

REFERENCIAS

Abdel-Hamid, M. & Brune, M. (2008). Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Current Psychiatry Reports*, 10, 229-234.

Addington, J. & Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 173-182.

American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn. revised (DSM-III-R)*. Washington, DC.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV)*. Washington, D.C..

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, D.C..

Army Individual Test Battery (1944). *Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General 's Office.

Asarnow, R. F. (1999). Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 8, 15-18.

Azuma, T. (2002). Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology*, 18, 69-77.

Baddeley, A. D. (1992). Is working memory working? The fifteenth Barlett lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 44A, 1-31.

Barch, D. M. & Dowd, E. C. (2010). Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal-Striatal Interactions. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 919-934.

Barona, A., Reynolds, C. R., & Chastian, R. A. (1984). Demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *J Clin Neuropsychol*, 8, 169-173.

Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., & Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 99-111.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to Future Consequences Following Damage to Human Prefrontal Cortex. *Cognition: International Journal of Cognitive Science*, 50, 7-15.

Bell, M., Bryson, G., & Wexler, B. E. (2003). Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 101-109.

Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006a). The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS): A new validated measure of anomalous perceptual experience. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 366-377.

Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2008). Are anomalous perceptual experiences necessary for delusions? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196, 3-8.

Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006b). Explaining delusions: a cognitive perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 219-226.

Bellani, M., Tomelleri, L., & Brambilla, P. (2009). Emotion-Based Decision Making in schizophrenia: evidence from the Iowa Gambling Task. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale-An International Journal for Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 18, 104-106.

Benedet, M. J. & Alejandre, M. A. (1998). *Manual del Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)*. Madrid: Ediciones TEA.

Bentall, R. P. (1990). The syndromes and symptoms of psychosis. Or why you can't play "twenty questions" with the concept of schizophrenia and hope to win. In R.P.Bentall (Ed.), *Reconstructing schizophrenia* (pp. 23-60). London: Routledge.

Bentall, R. P., Rowse, G., Shryane, N., Kinderman, P., Howard, R., Blackwood, N. et al. (2009). The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Archives of General Psychiatry*, 66, 236-247.

Bentall, R. P. & Swarbrick, R. (2003). The best laid schemas of paranoid patients: Autonomy, sociotropy and need for closure. *Psychol Psychother-Theory Res Pract*, 76, 163-171.

Bentall, R. R. & Kaney, S. (2005). Attributional lability in depression and paranoia. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 475-488.

Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory Delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*, 21, 1143-1192.

Bentall, R. P., Kinderman, P., & Kaney, S. (1994). The self, attributional processes and abnormal beliefs: Towards a model of persecutory delusions. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 331-341.

Benton, A. L. & Hamsher, K. (1976). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: University of Iowa.

Berenbaum, H., Kerns, J. G., Vernon, L. L., & Gomez, J. J. (2008). Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. verbal communication disturbances. *Psychiatry Research*, 159, 147-156.

Bhatt, R., Laws, K. R., & McKenna, P. J. (2010). False memory in schizophrenia patients with and without delusions. *Psychiatry Research*, 178, 260-265.

Bilbao-Bilbao, A. & Seisedos, N. (2004). Eficacia de una fórmula de estimación de la inteligencia premórbida en población española. *Revista de Neurología*, 38, 431-434.

Birchwood, M. (2003). Pathways to emotional dysfunction in first episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 182, 373-375.

Bittner, R. M. & Crowe, S. F. (2007). The relationship between working memory, processing speed, verbal comprehension and FAS performance following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21, 709-719.

Blackwood, N. J., Howard, R. J., Bentall, R. P., & Murray, R. M. (2001). Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *American Journal of Psychiatry*, 158, 527-539.

Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327, 307-310.

Bleuler, E. (1951). *Dementia Praecox or the group of Schizophrenias*. London: Allen & Unwin.

Bommer, I. & Brune, M. (2006). Social cognition in "pure" delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 493-503.

Bommer, I. & Brune, M. (2007). Neuropsychological aspects of delusional disorders. Characteristic attributional style or cognitive deficit? *Nervenarzt*, 78, 796-801.

Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu G., & Veznedaroglu, B. (2006). Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *Psychiatry Research*, 145, 95-103.

Bora, E., Gokcen, S., Kayahan, B., & Veznedaroglu, B. (2008). deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia. Effect of residual symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 196, 95-99.

Bora, E., Sehitoglu, G., Aslier, M., Atabay, I., & Veznedaroglu, B. (2007). Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 104-111.

Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. A., Torello, M., & Schwarzkopf, S. B. (1990). Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Research*, 31, 15-24.

Bottlender, R., Buchberger, A., Hoff, P., & Moller, H. J. (1999). Decision-making and delusion. A study on decision-making in deluded, depressive and healthy subjects. *Nervenarzt*, 70, 987-992.

Bousoño, M., Paino, M., & Bascarán, M. T. (2004). Sistema dopaminérgico y función cognitiva. In E. Baca-Baldomero & M. Roca (Eds.), *Dopamina y esquizofrenia* (Barcelona: Mayo).

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 392-400.

Brislin, R. W. (1970). Back-translation for cross-cultural research. *Journal of cross-cultural psychology*, 1, 185-216.

Brislin, R. W. (1980). Translation and content analysis of oral and written materials. In H.C.Triandis & J. W. Berry (Eds.), *Handbook of cross-cultural psychology*. Vol. 2: Methodology. (pp. 389-444). Boston: Allyn & Bacon.

Brown, T. E. (2007). A New Approach to Attention Deficit Disorder. *Educational Leadership*, 64, 22-27.

Brune, M. (2001). De Clerambault's syndrome (erotomania) in an evolutionary perspective. *Evolution and Human Behavior*, 22, 409-415.

Brune, M. (2003a). Erotomantic stalking in evolutionary perspective. *Behavioral Sciences & the Law*, 21, 83-88.

Brune, M. (2003b). Theory of mind and the role of the IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60, 57-64.

Brune, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: A review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 21-42.

Brune, M., Basilowski, M., Bommer, I., Juckel, G., & Assion, H. J. (2010). Machiavellianism and Executive Functioning in Patients with Delusional Disorder. *Psychological Reports*, 106, 205-215.

Buchy, L., Woodward, T. S., & Liotti, M. (2007). A cognitive bias against disconfirmatory evidence (BADE) is associated with schizotypy. *Schizophrenia Research*, 90, 334-337.

Burgess, P. W., Baxter, D., Rose, M., & Alderman, N. (1996). Delusional paramnesic misidentification. In P.W.Halligan & C. Marshall (Eds.), *Method in madness* (Hove: Psychology Press).

Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 49-61.

Cameron, N. (1943). The development of paranoid thinking. *Psychological Review*, 50, 219-233.

Candido, C. L. & Romney, D. M. (1990). Attributional Style in Paranoid Vs Depressed-Patients. *British Journal of Medical Psychology*, 63, 355-363.

Cannon, T. D. & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 267-290.

Carmines, E. G. & Zeller, R. A. (1979). *Reliability and Validity Assessment*. London: Sage.

Carpenter, L. & Brockington, I. F. (1980). A Study of Mental-Illness in Asians, West Indians and Africans Living in Manchester. *British Journal of Psychiatry*, 137, 201-205.

Carretero-Dios, H. & Perez, C. (2007). Standards for the development and review of instrumental studies: Considerations about test selection in psychological research. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 863-882.

Cella, M., Dymond, S., & Cooper, A. (2009). Impairment in flexible emotion-based learning in hallucination- and delusion-prone individuals. *Psychiatry Research*, 170, 70-74.

Cervilla, J., De Portugal, E., Gonzalez, N., Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Dolz, M. et al. (2007). The paraspectrum study: searching for a valid paranoid psychotic phenotype. *European Psychiatry*, 22, S56-S57.

Chadwick, P. D. J., Trower, P., Juusti-Butler, T. M., & Maguire, N. (2005). Phenomenological evidence for two types of paranoia. *Psychopathology*, 38, 327-333.

Chiu, L. P. & Rimón, R. (1987). Relationship of migration to paranoid and somatoform symptoms in Chinese patients. *Psychopathology*, 20, 203-212.

Clark, D. M. (1999). Anxiety disorders: Why they persist and how to treat them. *Behaviour Research and Therapy*, 37, S5-S27.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd edition. New York: Lawrence Erlbaum Associates.

Colbert, S. M. & Peters, E. R. (2002). Need for closure and jumping-to-conclusions in delusion-prone individuals. *J New Ment Dis*, 190, 27-31.

Colbert, S. M., Peters, E. R., & Garety, P. A. (2006). Need for closure and anxiety in delusions: A longitudinal investigation in early psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1385-1396.

Coltheart, M. (2007). The 33rd Sir Frederick Bartlett Lecture - Cognitive neuropsychiatry and delusional belief. *Q J Exp Psychol*, 60, 1041-1062.

Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2007). Schizophrenia and Monothematic Delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 642-647.

Conners, C. K. (2002). *Conners' Continuous Performance Test*. Toronto: Multi-Health System.

Conway, C. R., Bollini, A. M., Graham, B. G., Keefe, R. S., Schiffman, S. S., & McEvoy, J. P. (2002). Sensory acuity and reasoning in delusional disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 43, 175-178.

Cummings, J. L. (1985). Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *British Journal of Psychiatry*, 146, 184-197.

Cummings, J. L. (1992). Psychosis in neurologic disease - neurobiology and pathogenesis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 5, 144-150.

Cutting, J. (1990). *The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders*. Oxford, UK: Oxford University Press.

Daban, C., Amado, I., Baylé, F., Willard, D., Bourdel, M. C., Loo, H. et al. (2003). Disorganization syndrome is correlated to working memory deficits in unmedicated schizophrenic patients with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *61*, 323-324.

Dagnall, N. & Parker, A. (2009). Schizotypy and false memory. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *40*, 179-188.

Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, *351*, 1413-1420.

Davies, M., Coltheart, M., Langdon, R., & Breen, N. (2001). Monothematic delusions: towards a two-factor account. *Philosophy, Psychiatry, and Psychology*, *15*, 133-158.

Davison, K. & Bagley, C. R. (1969). Schizophrenia-like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system: a review of the literature. *Br J Psychiatry*, *4*, 113-184.

De Portugal, E. & Cervilla, J. (2007). Trastorno delirante desde un punto de vista empírico. *Monografías de Psiquiatría*, *19*, 3-18.

De Portugal, E. & Cervilla, J. A. (2004). *Trastorno delirante*. Madrid: Grupo Aula Médica.

De Portugal, E., Gonzalez, N., Haro, J. M., Autonell, J., & Cervilla, J. A. (2008). A descriptive case-register study of delusional disorder. *European Psychiatry*, *23*, 125-133.

De Portugal, E., Gonzalez, N., Vilaplana, M., Haro, J. M., Usall, J., & Cervilla, J. (2009). Un estudio empírico de los correlatos psicosociales y clínicos del trastorno delirante: el estudio DELIREMP. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *2*, 72-82.

Dehon, H., Bastin, C., & Laro, F. (2008). The influence of delusional ideation and dissociative experiences on the resistance to false memories in normal healthy subjects. *Personality and Individual Differences*, *45*, 62-67.

Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Dickinson, D. & Coursey, R. D. (2002). Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *56*, 161-170.

Díez Patricio, A. (2001). La psicogénesis del delirio en la obra y en la época de E. Kretschmer. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, *21*, 1495-1519.

Ellett, L., Lopes, B., & Chadwick, P. (2003). Paranoia in a non-clinical population of college students. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *191*, 425-430.

Ellis, H. D. (1994). The Role of the Right-Hemisphere in the Capgras Delusion. *Psychopathology*, 27, 177-185.

Ellis, H. D., Young, A. W., Quayle, A. H., & De Pauw, K. W. (1997). Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proceedings Biological sciences*, 264, 1085-1092.

Ettinger, L. (1959). The incidence of mental disease among refugees in Norway. *Journal of Mental Science*, 105, 326-338.

Ettinger, L. (1960). The symptomology of mental disease among refugees in Norway. *Journal of Mental Science*, 106, 947-966.

Evans, J. D., Paulsen, J. S., Harris, M. J., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1996). A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8, 281-286.

Fear, C., Sharp, H., & Healy, D. (1996). Cognitive processes in delusional disorders. *Br J Psychiatry*, 168, 61-67.

Fear, C. F., McMonagle, T., & Healy, D. (1998). Delusional disorders: boundaries of a concept. *European Psychiatry*, 13, 210-218.

Feinberg, T. E. & Roane, D. M. (2005). Delusional misidentification. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 665-683.

Fenigstein, A. & Venable, P. A. (1992). Paranoia and self-consciousness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62, 129-138.

Fennig, S., Naisberg-Fennig, S., & Bromet, E. (1994). Capgras syndrome with right frontal meningioma. *Harefuah*, 126, 320-321.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2001). *Version Española de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV*. Barcelona: Masson.

Fornells-Ambrojo, M., Barker, C., Swapp, D., Slater, M., Antley, A., & Freeman, D. (2008). Virtual reality and persecutory delusions: Safety and feasibility. *Schizophrenia Research*, 104, 228-236.

Foster, C., Startup, H., Potts, L., & Freeman, D. (2010). A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 41, 45-51.

Freeman, D., Dunn, G., Garety, P. A., Bebbington, P., Slater, M., Kuipers, E. et al. (2005). The psychology of persecutory ideation I: a questionnaire survey. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 302-308.

Freeman, D. & Fowler, D. (2009). Routes to psychotic symptoms: Trauma, anxiety and psychosis-like experiences. *Psychiatry Research*, 169, 107-112.

Freeman, D. & Garety, P. (1999). Worry, worry processes and dimensions of delusions: An exploratory investigation of a role for anxiety processes in the maintenance of delusional distress. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 27, 47-62.

Freeman, D. & Garety, P. (2000). Comments on the content of persecutory delusions: Does the definition need clarification? *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 407-414.

Freeman, D. & Garety, P. (2003). Connecting neurosis and psychosis: The direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 923-947.

Freeman, D. & Garety, P. (2004). *Paranoia: The psychology of Persecutory Delusions*. Hove: Psychology Press.

Freeman, D., Garety, P., Fowler, D., Kuipers, E., Dunn, G., Bebbington, P. et al. (1998). The London East Anglia randomized controlled trial of cognitive-behaviour therapy for psychosis IV: Self-esteem and persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 37, 415-430.

Freeman, D., Garety, P., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine*, 31, 1293-1306.

Freeman, D., Garety, P., Kuipers, E., Colbert, S., Jolley, S., Fowler, D. et al. (2006a). Delusions and decision-making style: use of the Need for Closure Scale. *Behav.Res.Ther.*, 44, 1147-1158.

Freeman, D., Garety, P., Kuipers, E., Colbert, S., Jolley, S., Fowler, D. et al. (2006b). Delusions and decision-making style: Use of the need for closure scale. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1147-1158.

Freeman, D., Garety, P. A., Fowler, D., Kuipers, E., Bebbington, P. E., & Dunn, G. (2004). Why do people with delusions fail to choose more realistic explanations for their experiences? An empirical investigation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 671-680.

Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 331-347.

Freeman, D., Garety, P. A., McGuire, P., & Kuipers, E. (2005). Developing a theoretical understanding of therapy techniques: an illustrative analogue study. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 241-254.

Freeman, D., Garety, P. A., & Phillips, M. L. (2000). An examination of hypervigilance for external threat in individuals with generalized anxiety disorder and individuals with persecutory delusions using visual scan paths. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-Human Experimental Psychology*, 53, 549-567.

Freeman, D., Gittins, M., Pugh, K., Antley, A., Slater, M., & Dunn, G. (2008). What makes one person paranoid and another person anxious? The differential prediction of social anxiety and persecutory ideation in an experimental situation. *Psychological Medicine*, 38, 1121-1132.

Freeman, D., Pugh, K., & Garety, P. (2008). Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophrenia Research*, 102, 254-260.

Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., Antley, A., & Slater, M. (2010). Testing the Continuum of Delusional Beliefs: An Experimental Study Using Virtual Reality. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 83-92.

Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., & Southgate, L. (2009). Insomnia and paranoia. *Schizophrenia Research*, 108, 280-284.

Freeman, D. (2007). Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*, 27, 425-457.

Friis, S., Sundet, K., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2002). Neurocognitive dimensions characterizing patients with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 181, s85-s90.

Frith, C. & Done, D. J. (1986). Routes to action in reaction time tasks. *Psychological Research*, 48, 169-177.

Frith, C. & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine*, 19, 359-363.

Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: LEA.

Frith, C. D. (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychological Medicine*, 34, 385-389.

Frith, U. & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 358, 459-473.

Fujii, D. E., Ahmed, I., & Takeshita, J. (1999). Neuropsychologic implications in erotomania: two case studies. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12, 110-116.

Galbraith, N., Manktelow, K., & Morris, N. (2008). Subclinical delusional ideation and a self-reference bias in everyday reasoning. *British Journal of Psychology*, 99, 29-44.

Garety, P. A. & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38 (Pt 2), 113-154.

Garety, P. A., Freeman, D., Jolley, S., Dunn, G., Bebbington, P. E., Fowler, D. G. et al. (2005). Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 373-384.

Gilleen, J. & David, A. S. (2005). The cognitive neuropsychiatry of delusions: from psychopathology to neuropsychology and back again. *Psychol Med*, 35, 5-12.

Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159-165.

Golden, C. (1994). *Stroop Test de Colores y Palabras. Manual*. Madrid: Publicaciones de psicología aplicada.

Golden, C. J., Moses, J. A., Jr., Zelazowski, R., Graber, B., Zatz, L. M., Horvath, T. B. et al. (1980). Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics. Measurement by the standardized Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Archives of General Psychiatry*, 37, 619-623.

Gorsuch, R. L. (2003). Factor Analysis. In I.B.Weiner, J. A. Schinka, & W. F. Velicer (Eds.), *Handbook of Psychology Vol. 2: Research methods in psychology* (pp. 143-164). Hoboken: Wiley.

Green, C. E. L., Freeman, D., Kuipers, E., Bebbington, P., Fowler, D., Dunn, G. et al. (2008). Measuring ideas of persecution and social reference: the Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS). *Psychological Medicine*, 38, 101-111.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.

Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119, 271-285.

Green, M. J. & Phillips, M. L. (2004). Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 333-342.

Greenwald, A. G., Mcghee, D. E., & Schwartz, J. L. K. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: The implicit association test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 1464-1480.

Greenwood, K. E., Landau, S., & Wykes, T. (2005). Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 910-921.

Groth-Marnat, G. (2000). Introduction to neuropsychological assessment. In Gary Groth-Marnat (Ed.), *Neuropsychological assessment in clinical practice* (New York: Wiley).

Grover, S., Biswas, P., & Avasthi, A. (2007). Delusional disorder: Study from North India. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61*, 462-470.

Hagen, E. H. (2008). *Nonbizarre Delusions as Strategic Deception*.

Hardoy, M. C., Carta, M. G., Catena, M., Hardoy, M. J., Cadeddu, M., Dell'Osso, L. et al. (2004). Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder. *Psychiatry Research*, *127*, 163-166.

Haselton, M. G. (2007). Error Management Theory. In R.F.Baumeister & K. D. Vohs (Eds.), *Encyclopedia of social psychology* (pp. 311-312). Thousand Oaks, CA : Sage.

Haselton, M. G. & Buss, D. M. (2000). Error management theory: A new perspective on biases in cross-sex mind reading. *Journal of Personality and Social Psychology*, *78*, 81-91.

Haselton, M. G. & Nettle, D. (2006). The paranoid optimist: An integrative evolutionary model of cognitive biases. *Personality and Social Psychology Review*, *10*, 47-66.

Heaton, R. K. (2000). *WCST-64:CV Computer Version for Windows Research Edition*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R. K., Grant, I., & Matthews, C. G. (1996). Demographic influences on neuropsychological test performance. In I.Grant & K. M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders (2nd edition)*. (pp. 141-163). New York: Oxford University Press.

Hemsley, D. R. (1994). Perceptual and cognitive abnormalities as the bases for schizophrenic symptoms. In A.S.David & J. C. Cutting (Eds.), *The neuropsychology of schizophrenia* (pp. 97-116). Hove: Erlbaum.

Herlitz, A. & Forsell, Y. (1996). Episodic memory deficit in elderly adults with suspected delusional disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *93*, 355-361.

Hill, S. K., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2002). Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 765-780.

Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M. et al. (2004). Cognitive enhancement therapy for schizophrenia - Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 866-876.

Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, *30*, 179-185.

Hsiao, M. C., Liu, C. Y., Yang, Y. Y., & Yeh, E. K. (1999). Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *53*, 673-676.

Janssen, I., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., Vollebergh, W. et al. (2003). Discrimination and delusional ideation. *British Journal of Psychiatry*, 182, 71-76.

Janssen, I., Versmissen, D., Campo, J. A., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Attribution style and psychosis: evidence for an externalizing bias in patients but not in individuals at high risk. *Psychological Medicine*, 36, 771-778.

Jibiki, I., Kagara, Y., Kishizawa, S., Kurokawa, K., Fukushima, T., Furuta, H. et al. (1994). Case-Study of Monosymptomatic Delusion of Unpleasant Body Odor with Structural Frontal Abnormality. *Neuropsychobiology*, 30, 7-10.

Johns, L. C., Cannon, M., Singleton, N., Murray, R. M., Farrell, M., Brugha, T. et al. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry*, 185, 298-305.

Johns, L. C. & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review*, 21, 1125-1141.

Joseph, A. (1986). Cotard 's syndrome in a patient with coexistent Capgras ' syndrome, syndrome of subjective doubles, and palinopsia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 605-696.

Joseph, A., O 'Leary, D. H., & Wheeler, H. G. (1990). Bilateral atrophy of the frontal and temporal lobes in schizophrenic patients with Capgras syndrome: a case-control study using computed tomography. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 322-325.

Kaffman, M. (1981). Paranoid Disorders - the Core of Truth Behind the Delusional System. *International Journal of Family Therapy*, 3, 29-41.

Kay, D. W. K., Cooper, A. F., Garside, R. F., & Roth, M. (1976). Differentiation of Paranoid from Affective Psychoses by Patients Premorbid Characteristics. *British Journal of Psychiatry*, 129, 207-215.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.

Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G., & Janka, Z. (2004). No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 146-149.

Kemp, R., Chua, S., Mckenna, P., & David, A. S. (1997). Reasoning in delusions: an empirical study. *British Journal of Psychiatry*, 170, 398-405.

Kendler, K. S. (1980). The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Archives of General Psychiatry*, 37, 699-706.

Kendler, K. S. (1982). Demography of paranoid psychosis (delusional disorder): a review and comparison with schizophrenia and affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 39, 890-902.

Kendler, K. S. (1988). Kraepelin and diagnostic concept of paranoia. *Comprehensive Psychiatry*, 29, 4-11.

Kiefer, M., Apel, A., & Weisbrod, M. (2002). Arithmetic fact retrieval and working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53, 219-227.

Kinderman, P., Kaney, S., Morley, S., & Bentall, R. P. (1992). Paranoia and the Defensive Attributional Style - Deluded and Depressed-Patients' Attributions About Their Own Attributions. *British Journal of Medical Psychology*, 65, 371-383.

Kinderman, P., Prince, S., Waller, G., & Peters, E. (2003). Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 1-12.

Kolle, K. (1931). *Die Primäre Verrücktheit*. Leipzig: Thieme.

Kraepelin, E. (1896). *Lehrbuch der Psychiatrie*, 5th edn. Leipzig: Barth.

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1994). Systematized delusions and neuropsychological function in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 12, 223-236.

Kretschmer, E. (1918). *Der sensitive Beziehungswahn*. Berlin: Springer.

Krstev, H., Jackson, H., & Maude, D. (1999). An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 38, 181-194.

Kruglanski, A. W. (1989). *Lay epistemics and human knowledge: cognitive and motivational bases*. New York: Plenum.

Kunert, H. J., Norra, C., & Hoff, P. (2007). Theories of delusional disorders - An update and review. *Psychopathology*, 40, 191-202.

Langdon, R. & Coltheart, M. (2000). The cognitive neuropsychology of delusions. *Mind & Language*, 15, 184-218.

Langdon, R., Corner, T., McLaren, J., Ward, P. B., & Coltheart, M. (2006). Externalizing and personalizing biases in persecutory delusions: the relationship with poor insight and theory-of-mind. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 699-713.

Langell, M. E., Purisch, A. D., & Golden, C. J. (1987). Neuropsychological Differences Between Paranoid and Nonparanoid Schizophrenics on the Luria-Nebraska Battery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 9, 88-94.

Lapcin, S., Guler, J., Ceylan, E., Maner, F., Ger, C., & Satmis, N. (2008a). Attention impairment in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 251.

Lapcin, S., Guler, J., Maner, F., Ceylan, E., Keskinilic, C., Satmis, N. et al. (2008b). Verbal learning and verbal memory deficits in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*, 251.

Larrabee, G. J. & Curtiss, G. (1995). Construct validity of various verbal and visual memory tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 536-547.

Laws, K. R. & Bhatt, R. (2005). False memories and delusional ideation in normal healthy subjects. *Personality and Individual Differences*, *39*, 775-781.

Laws, K. R., Kondel, T. K., Clarke, R., & Nillo, A. M. (2011). Delusion-prone individuals: Stuck in their ways? *Psychiatry Research*, *186*, 219-224.

Laws, K. R., Patel, D. D., & Tyson, P. J. (2008). Awareness of everyday executive difficulties precede overt executive dysfunction in schizotypal subjects. *Psychiatry Research*, *160*, 8-14.

Lee, H. (2000). Attentional bias, memory bias and the self-concept in paranoia. *Psychol Med*, *9*, 77-99.

Lee, S. J., Lee, H. K., Kweon, Y. S., Lee, C. T., & Lee, K. U. (2009). The Impact of Executive Function on Emotion Recognition and Emotion Experience in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investigation*, *6*, 156-162.

Lemert, E. M. (1962). Paranoia and the Dynamics of Exclusion. *Sociometry*, *25*, 2-20.

Leposavic, I., Leposavic, L., & Jasovic-Gasic, M. (2009). Neuropsychological Profile of Delusional Disorder. *Psychiatria Danubina*, *21*, 166-173.

Lezak, M. (2004). *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. New York: The Guilford Press.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th ed.)*. New York: Oxford University Press.

Longevialle-Hénin, R., Bourdel, M. C., Willard, D., Loo, H., Olié, J. P., Poirier, M. F. et al. (2005). Visuospatial context processing in untreated schizophrenic patients and relation to disorganization syndrome. *Encephale*, *31*, 323-329.

Lopez-Ilundain, J. M., Perez-Nievas, F., Otero, M., & Mata, I. (2006). Peter's delusions inventory in Spanish general population: internal reliability, factor structure and association with demographic variables (dimensionality of delusional ideation). *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *34*, 94-104.

Lyon, H. M., Kaney, S., & Bentall, R. P. (1994). The Defensive Function of Persecutory Delusions Evidence from Attribution Tasks. *British Journal of Psychiatry*, *164*, 637-646.

Maher, B. (1974). Delusional thinking and perceptual disorder. *Journal of Individual Psychology*, *30*, 98-113.

Maher, B. (1988). Anomalous experience and delusional thinking: the logic of explanations. In T.F.Oltmanns & B. Maher (Eds.), *Delusional beliefs* (pp. 15-33). New York: Wiley.

Maher, B. (2003). Psychopathology and delusions: reflections on methods and models. In M.F.Lenzenweger & J. M. Hooley (Eds.), *Principles of experimental psychopathology: Essays in honor of Brendan A. Maher* (pp. 9-28). Washington: American Psychological Association.

Maher, B. (2005). Delusional thinking and cognitive disorder. *Integr Physiol Behav Sci*, 40, 136-146.

Maina, G., Albert, U., Bada, A., & Bogetto, F. (2001). Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *European Psychiatry*, 16, 222-228.

Martin Andres, A. & Femia Marzo, P. (2004). Delta: A new measure of agreement between two raters. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 57, 1-19.

Martin Andres, A. & Femia Marzo, P. (2008). Chance-Corrected Measures of Reliability and Validity in 2×2 Tables. *Communications in Statistics.Theory and Methods.*, 37, 760-772.

Martin, J. A. & Penn, D. L. (2001). Social cognition and subclinical paranoid ideation. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 261-265.

Martin, J. A. & Penn, D. L. (2002). Attributional style in schizophrenia: An investigation in outpatients with and without persecutory delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 131-141.

Mazurek, I., Bartyzel, M., Loza, B., Mosiolek, A., & Opielak, G. (2004). P.2.142 Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: Prefrontal fast oscillations and WCST in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 14, S295.

Mckay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2006). Need for closure, jumping to conclusions, and decisiveness in delusion-prone individuals. *J New Ment Dis*, 194, 422-426.

Mckay, R. T. & Dennett, D. C. (2009). The evolution of misbelief. *Behavioral and Brain Sciences*, 32, 493-+.

McKay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2005). Paranoia, persecutory delusions and attributional bias. *Psychiatry Res*, 136, 233-245.

McKay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2007). Models of misbelief: Integrating motivational and deficit theories of delusions. *Conscious Cogn*, 16, 932-941.

Melo, S. S., Taylor, J. L., & Bentall, R. P. (2006). 'Poor me' versus 'bad me' paranoia and the instability of persecutory ideation. *Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice*, 79, 271-287.

Mirowsky, J. & Ross, C. E. (1983). Paranoia and the structure of powerlessness. *American Sociological Review*, 48, 228-239.

Moering, R. G., Schinka, J. A., Mortimer, J. A., & Graves, A. B. (2004). Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 19, 61-71.

Montero, I. & Leon, O. G. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 847-862.

Morimoto, K., Miyatake, R., Nakamura, M., Watanabe, T., Hirao, T., & Suwaki, H. (2002). Delusional disorder: molecular genetic evidence for dopamine psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 26, 794-801.

Moritz, S. & Lincoln, T. (2008). Kognitive Korrelate des schizophrenen Wahns. In T.T.Kirchner & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 456-467). Berlin: Springer.

Moritz, S. & Woodward, T. S. (2005). Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 193-207.

Moritz, S., Werner, R., & von Collani, G. (2006). The inferiority complex in paranoia readdressed: a study with the Implicit Association Test. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 402-415.

Mucci, A., Galderisi, S., Bucci, P., Tresca, E., Forte, A., Koenig, T. et al. (2005). Hemispheric lateralization patterns and psychotic experiences in healthy subjects. *Psychiatry Research*, 139, 141-154.

Mulholland, C. C., O'Donoghue, D., Meenagh, C., & Rushe, T. M. (2008). Errorless learning and memory performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 159, 180-188.

Munro, A. (1982). Paranoia revisited. *British Journal of Psychiatry*, 158, 593-601.

Munro, A. (1999). *Delusional disorder: Paranoia and related illnesses*. New York: Cambridge University Press.

Myin-Germeys, I. & Krabbendam, L. (2003). Continuity of psychotic symptoms in the community. *Current Opinion in Psychiatry*, 16, 443-449.

Myin-Germeys, I., Marcelis, M., Krabbendam, L., Delespaul, P., & van, O. J. (2005). Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biological Psychiatry*, 58, 105-110.

Nakano, S., Yamashita, F., Matsuda, H., Kodama, C., & Yamada, T. (2006). Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 16-21.

Norman, R. M., Malla, A. K., Morrison-Stewart, S. L., Helmes, E., Williamson, P. C., Thomas, J. et al. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170, 134-139.

O'Carroll, R. E., Russell, H. H., Lawrie, S. M., & Johnstone, E. C. (1999). Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychological Medicine*, 29, 105-112.

O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 4-15.

Ødegaard, Ø. (1932). Immigration and insanity. *Acta psychiatrica neurologica scandinavia.*, Supplement 4.

Oltmanns, T. F. (1988). Approaches to the definition and study of delusions. In T.F.Oltmanns & B. A. Maher (Eds.), *Delusional beliefs* (pp. 3-12). New York: Wiley.

Papageorgiou, P., Ventouras, E., Lykouras, L., Uzunoglu, N., & Christodoulou, G. N. (2003). Psychophysiological evidence for altered information in delusional misidentification syndromes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 365-372.

Paulman, R. G., Devous, M. D., Sr., Gregory, R. R., Herman, J. H., Jennings, L., Bonte, F. J. et al. (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry*, 27, 377-399.

Peralta, V. C. & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia y Psiquiatria*, 22, 171-177.

Peters, E. & Garety, P. (2006). Cognitive functioning in delusions: a longitudinal analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 481-514.

Peters, E. R., Joseph, S., & Garety, P. A. (1999). The assessment of delusions in normal and psychotic populations: introducing the PDI (Peters et al. Delusions inventory). *Schizophrenia Bulletin*, 25, 553-576.

Pett, M. A. (1997). *Nonparametric Statistics for Health Care Research. Statistics for Small Samples and Unusual Distributions*. London: SAGE Publications.

Phillips, M. L. & David, A. S. (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35, 99-105.

Pia, L., Neppi-Modona, M., Ricci, R., & Berti, A. (2004). The anatomy of anosognosia for hemiplegia: a meta-analysis. *Cortex*, 40, 367-377.

Pickup, G. J. & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia. Symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med*, 31, 207-220.

Prieto, A. J. (1992). A method for translation of instrument to other languages. *Adult Education Quarterly*, 43, 1-14.

Raine, A. (1991). The Spq - A Scale for the Assessment of Schizotypal Personality Based on Dsm-ii-R Criteria. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 555-564.

Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychology Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Retterstøl, N. (1966). *Paranoid and Paranoiac Psychoses*. Universitetsforlaget, Oslo.

Robins, L. N., Locke, B. Z., & Regier, D. A. (1991). An overview of psychiatric disorders in America. In L.N.Robins & D. A. Regier (Eds.), *Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study* (pp. 328-366). Macmillan.

Rosse, R. B., Schwartz, B. L., Mastropaolo, J., Goldberg, R. L., & Deutsch, S. I. (1991). Subtype Diagnosis in Schizophrenia and Its Relation to Neuropsychological and Computerized-Tomography Measures. *Biological Psychiatry*, 30, 63-72.

Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J. et al. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438-450.

Schulze, T. G., Ohlraun, S., Czerski, P. M., Schumacher, J., Kassem, L., Deschner, M. et al. (2005). Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2101-2108.

Sellen, J. L., Oaksford, M., & Gray, N. S. (2005). Schizotypy and conditional reasoning. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 105-116.

Serretti, A., Lattuada, E., Cusin, C., & Smeraldi, E. (1999). Factor analysis of delusional disorder symptomatology. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 143-147.

Sharp, H., Fear, C., & Healy, D. (1997). Attributional style and delusions: an investigation based on delusional content. *Eur Psychiatry*, 12, 1-7.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E. et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Hergueta, T., Ferrando, L., & Soto, M. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.

Spangenberg, K. B., Wagner, M. T., & Bachman, D. L. (1998). Neuropsychological analysis of a case of abrupt onset mirror sign following a hypotensive crisis in a patient with vascular dementia. *Neurocase*, 4, 149-154.

Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H. U., & van Os, J. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry*, 188, 527-533.

Staff, R. T., Shanks, M. F., Macintosh, L., Pestell, S. J., Gemmell, H. G., & Venneri, A. (1999). Delusions in Alzheimer's disease: SPET evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*, 35, 549-560.

Startup, H., Freeman, D., & Garety, P. A. (2007). Persecutory delusions and catastrophic worry in psychosis: developing the understanding of delusion distress and persistence. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 523-537.

Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Double Dissociation Between Overt and Covert Face Recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 425-432.

Trower, P. & Chadwick, P. (1995). Pathways to Defense of the Self - A Theory of 2 Types of Paranoia. *Clinical Psychology-Science and Practice*, 2, 263-278.

Uttl, B. & Graf, P. (1997). Color-word stroop test performance across the adult life span. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 405-420.

Van Dael, F., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Data gathering: Biased in psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 32, 341-351.

van Os, J. (2003). Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 12, 242-252.

Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J. M., Dolz, M., Usall, J. et al. (2006). Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr.Res.*, 87, 246-253.

Walston, F., David, A. S., & Charlton, B. G. (1998). Sex differences in the content of persecutory delusions: A reflection of hostile threats in the ancestral environment? *Evolution and Human Behavior*, 19, 257-260.

Walston, F., Blennerhassett, R. C., & Charlton, B. G. (2000). "Theory of mind", persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5, 161-174.

Webster, D. M. & Kruglanski, A. W. (1994). Individual differences in need for cognitive closure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 1049-1062.

Wechsler, D. A. (1999). *WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III*. Madrid: TEA Ediciones.

Wessely, S., Buchanan, A., Reed, A., Cutting, J., Everitt, B., Garety, P. et al. (1993). Acting on Delusions .1. Prevalence. *British Journal of Psychiatry*, 163, 69-76.

Westermeyer, J. (1989). Paranoid Symptoms and Disorders Among 100 Hmong Refugees - A Longitudinal-Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80, 47-59.

Winokur, G. (1977). Delusional disorder (paranoia). *Comprehensive Psychiatry*, 18, 511-521.

Woodward, T. S., Moritz, S., Cuttler, C., & Whitman, J. C. (2006). The contribution of a cognitive bias against disconfirmatory evidence (BADE) to delusions in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28, 605-617.

Woodward, T. S., Buchy, L., Moritz, S., & Liotti, M. (2007). A Bias Against Disconfirmatory Evidence Is Associated With Delusion Proneness in a Nonclinical Sample. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1023-1028.

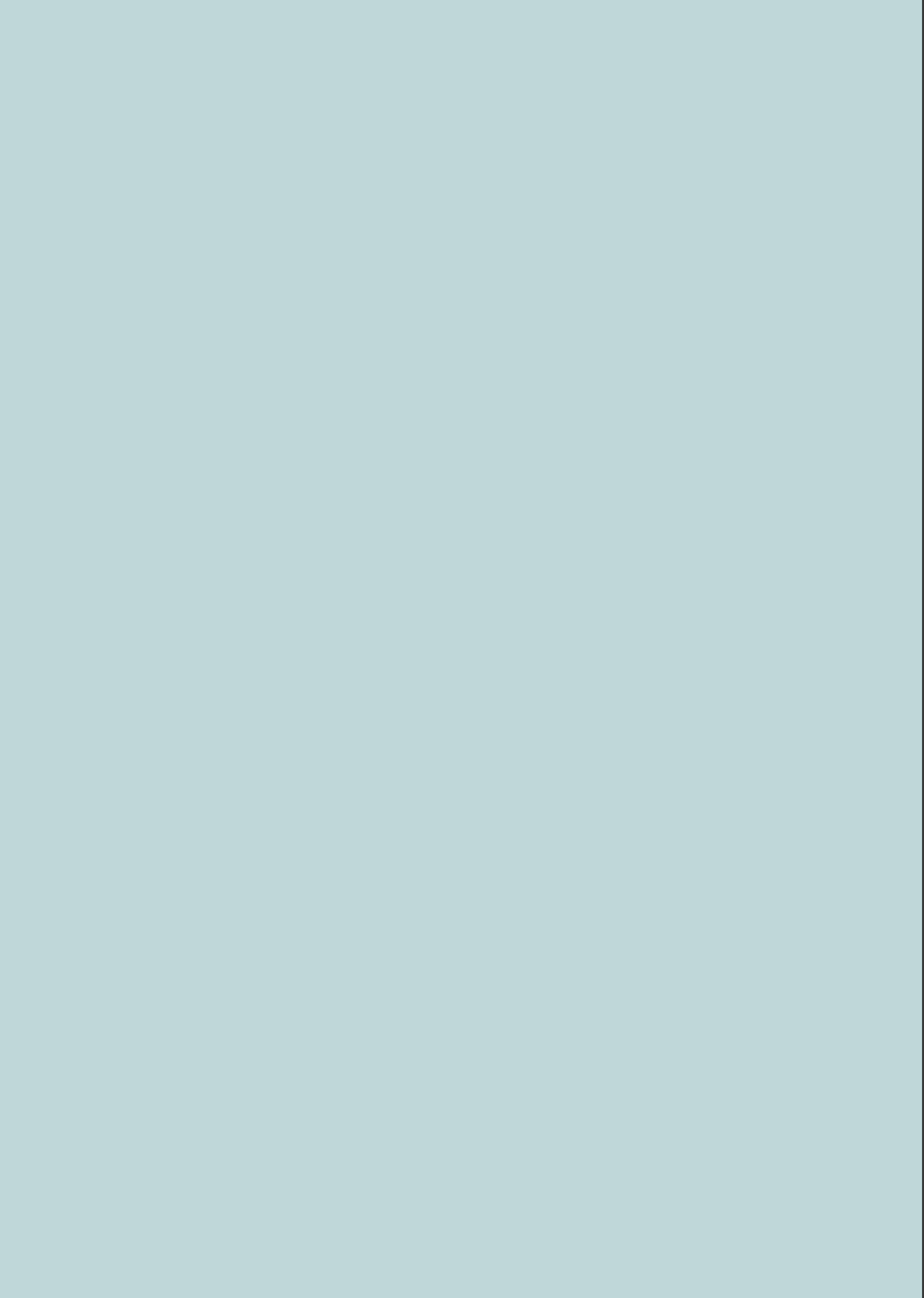
Yamada, N., Nakajima, S., & Noguchi, T. (1998). Age at onset of delusional disorder is dependent on the delusional theme. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 122-124.

Young, A. W., Robertson, I. H., Hellawell, D. J., Depauw, K. W., & Pentland, B. (1992). Cotard Delusion After Brain Injury. *Psychological Medicine*, 22, 799-804.

Zalewski, C., Johnson-Selfridge, M. T., Ohriner, S., Zarrella, K., & Seltzer, J. C. (1998). A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 127-145.

Zolotova, J. & Brune, M. (2006). Persecutory delusions: reminiscence of ancestral hostile threats? *Evolution and Human Behavior*, 27, 185-192.

ANEXOS



ANEXO 1

Neuropsychological Research in Delusional Disorder Patients: a Comprehensive
Review

Inmaculada Ibanez-Casas¹ and Jorge A. Cervilla^{1,2}

¹CIBERSAM. University of Granada, Spain

² Mental Health Unit. San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

Inmaculada Ibanez-Casas and Jorge A. Cervilla Ballesteros, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental CIBERSAM, Institute of Neurosciences Federico Olóriz. PSYBAM Group (CTS-051), University of Granada (Spain).

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Correspondence concerning this work should be addressed to Inmaculada Ibanez-Casas. Centro de Investigación Biomedica, Lab. 102. Avda. del Conocimiento S/N. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. 18100- Armilla – Granada (Spain). Phone No. +34 958 24 10 00 - ext. 41536. E-mail address: iibanez@ugr.es.

Keywords: Delusions, delusional disorder, paranoia, psychotic disorders, neuropsychology, neuropsychological assessment.

Abstract

In the last decades, there has been a growing interest in the field of delusions and different aspects of delusional disorder (DD) have been investigated. However, DD is still one of the most under-researched psychiatric disorders. In this paper we review the literature on DD and most theoretical approaches proposed to explain the development and maintenance of delusions. DD research is infrequent and delusions in this disorder have been scarcely investigated. We aim to establish the state-of-the-art of delusions research up to date and point to the shortage of neuropsychological studies using patients with DD. We also justify the need for future research into the neuropsychological correlates of DD as measured on patients with this disorder given that most previous research have mainly focused on other psychotic conditions.

Neuropsychological Research in Delusional Disorder: a Comprehensive Review

Despite the growing interest in the research of different aspects of delusional disorder (DD), it is still nowadays one of the most under-researched disorders. Most authors agree in that this is due to the many difficulties and methodological problems concerning research into this area. These include the supposedly low prevalence of the disorder, the high functionality level and lack of insight in patients, which make them reluctant to seek treatment and hence, less available for research, and a historical confusion in definition, terminology and diagnostic concerns.

In 1999, Munro (Munro, 1999) wrote: “sadly, until now, little or no systematic research has been carried out on (...) delusions in delusional disorders” (p. 26). Unfortunately, in the last 10 years little has changed. Non systematic and descriptive research on DD has been the rule for more than half a century, and empirical investigations on this disorder are scarce and fairly recent, making it difficult to identify specific etiological hypothesis (De Portugal & Cervilla, 2004).

Delusional disorder is so called because delusions are the most prominent element in its symptomatology (Munro, 1999). One of the first barriers to scientific progress on delusions has traditionally been the problem of definition (Gilleen & David, 2005). Given that a detailed discussion on this issue would be beyond the scope of this paper, we will only mention that several and overlapping definitions of delusions have been reported in the literature. Moreover, in some moments in time, DD (or paranoia) has been supposed not to have its own entity and to belong to the group of schizophrenias. Besides, terms such as paranoia, delusions of persecution and delusions of reference have been frequently used interchangeably and referring to different concepts (Freeman, 2007). Because of all this historical confusion regarding terms and definitions, the literature has been generally unhelpful in separating DD from other disorders, including paranoid schizophrenia, paraphrenia, cyclic psychosis, brief reactive psychosis (brief psychotic episode) and the delusional misidentification syndromes (Munro, 1999).

Correspondingly, very little empirical research has been done to date to clarify the neuropsychological mechanism underneath delusions, especially in patients with DD. Inferences on neuropsychological aspects of delusions have been made mostly from comparisons between patients with paranoid vs. non-paranoid schizophrenia (Bornstein et al.,

1990; Golden et al., 1980; Kremen et al., 1994; Langell, Purisch, & Golden, 1987; Paulman et al., 1990; see Zalewski, Johnson-Selfridge, Ohriner, Zarrella, & Seltzer, 1998, for a review). However one must wonder to which point these conclusions from studies in schizophrenia can be accepted for patients with DD given that, by definition, delusions are supposed to be different in DD and schizophrenia (i.e. bizarre vs. non-bizarre). Moreover, to make these inferences possible, studies using patients with delusions different from DD should account for the possible effects of some differentiating characteristics such as hallucinations, different delusional content and levels of functionality, which to our knowledge, has not been done so far. In our opinion, patients with DD provide a golden opportunity to study delusions without the confusing factors found in patients with schizophrenia.

Even though a number of reviews focusing on delusions have been previously published (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood, & Kinderman, 2001; Freeman, Garety, Kuipers, Fowler, & Bebbington, 2002; Freeman & Garety, 2004; Freeman, 2007; Kunert, Norra, & Hoff, 2007; McKay, Langdon, & Coltheart, 2007), the present one seeks to provide an update and, at the same time, to incorporate a brand new perspective, pointing to the importance of neuropsychological research in delusions understanding. Besides, we recognize that previous reviews have been mainly focused on persecutory delusions, given that this is by far the most prevalent amongst delusional types. But we believe that DD also includes other types of delusional themes that should also receive appropriate empirical research. Being that delusions are the main symptom of DD, and due to the lack of research reported on patients with this disorder, the only literature that can be reviewed and that is presented here is by investigation of delusions across diagnostic categories different from DD, mainly paranoid schizophrenia.

The aim of the present review is to achieve a current state-of-the-art in delusions research and to theoretically justify further research into the neuropsychological correlates of delusions using specifically patients with DD. It is not the intention of the present paper to integrate all the proposed models, but to point to the shortage of neuropsychological data on delusions in DD. These data, when considered, could possibly be the intricate parts that link together some of the multiple findings described in the present work.

Brief History of Delusional Disorder.

By the end of the nineteenth century, paranoia was a well established psychiatric diagnosis and was regarded as being quite common. Kraepelin (1896) was the first modern author to systematically describe this disorder. He maintained that paranoia was a separate disorder with well-systematized delusions which were not bizarre, with a chronic but non-degenerative course, and with relatively slight involvement of affect and volition. According to Kraepelin, paranoia had an endogenous cause, and this was the prevailing view when, in 1918, Kretschmer published his book “Der sensitive Beziehungswahn” (Kretschmer, 1918). He broke the boundaries between the somatogenic and the psychogenic theories of delusion when he proposed that delusions were an understandable development based in the existence of a sensitive or vulnerable point in the constitution of the affected person. This constitutional view would be a bond between the “Psichiker” and the “Somatiker” approaches (Díez Patricio, 2001). However, the German psychiatry adopted predominantly the model expressed by Schneider, who rejected the inclusion of paranoia in the class of “psychological developments” and proposed a bipartite model of the “endogenous psychoses” in which manic-depressive psychosis and Schizophrenia were included (Fear, McMonagle, & Healy, 1998). Afterwards, Kollé (1931) concluded that paranoia was, in fact, a rare form of schizophrenia. And finally, Bleuler (Bleuler, 1951) suggested that paranoia should be included in the group of schizophrenias. Consequently, the term “paranoia” in its technical sense, almost fell into disuse. During the next decades, although the diagnosis disappeared, the cases didn’t obviously vanish, but these patients were diagnosed as suffering from schizophrenia, which created a great terminological confusion and have constituted one of the many handicaps for research in this field until today. In the 70’s and 80’s of the past century a number of authors insisted in that, despite all the confusion, paranoia did exist, was much more common than had been believed, and was readily diagnosable on empirically derived criteria (Winokur, 1977; Kendler, 1980; Munro, 1982). The revised third edition of the American Psychiatric Association’s *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III-R, 1987) agreed and its description of “delusional (paranoid) disorder” was largely that of Kraepelinian paranoia except that non-prominent hallucinations were allowed. Thus, renamed as DD, paranoia was firmly reinstated in 1987 by DSM-III-R and has been accepted under this title in DSM-IV (1994) and DSM-IV-TR (2000).

Current Concept of Delusional Disorder.

DD is characterized by false beliefs that are held with firm conviction despite counterevidence and are typically accompanied by strong affect and exaggerated vigilance (Kunert et al., 2007). These delusional beliefs are usually monothematic and encapsulated, and lack the bizarreness of delusions found in schizophrenia (Abdel-Hamid & Brune, 2008).

According to DSM-IV-TR (2000), these delusions must be present for at least one month and criterion A for schizophrenia cannot be met to establish a DD diagnosis. Also, non-prominent hallucinations are allowed, particularly of tactile and olfactory nature, and they are typically related to the delusional theme. By definition, functioning is not markedly impaired and behavior is not odd or bizarre in these patients. Mood episodes can occur concurrently, but they are brief in relation to the extent of the delusional periods. Finally, substances and medical conditions can not be the cause of these delusions. Seven different types of DD can be specified, according to the central theme of the delusions: persecutory, jealous, somatic, grandiose, erotomanic, mixed and not otherwise specified (NOS).

Given that delusions represent the main symptom in DD, defining the term becomes essential. The DSM-IV-TR (2000) considers a delusion as:

A false belief based on incorrect inference about external reality that is firmly sustained despite what almost everybody else believes and despite what constitutes incontrovertible and obvious proof or evidence to the contrary. The belief is not one ordinarily accepted by other members of the person's culture or subculture. (p. 299)

However, each of the conditions included in this definition is either incoherent or subject to significant counter-examples (Bell, Halligan, & Ellis, 2006b). Empirical investigations have demonstrated that delusions are definitely not discrete discontinuous entities (Freeman, 2007), and that they are complex, multidimensional phenomena which are not always fixed and unresponsive to evidence and reason (Garety & Freeman, 1999).

From Oltmanns (1988) point of view, assessing the presence of a delusion may be best accomplished by considering a list of characteristics or dimensions, none of which is necessary nor sufficient, that with increasing endorsement produces greater agreement on the presence of a delusion. Consequently, the more a belief is implausible, unfounded, strongly held, not shared by others, distressing and preoccupying, then the more likely it is to be

considered a delusion (Freeman, 2007). This is only an example of the many convenient ways of defining delusions offered in an attempt to overcome current definitions problems, but it is not generally accepted by the scientific community, as are DSM and ICD definitions.

Delusions are observed in an array of psychiatric and neurological conditions and constitute first-rank symptoms of other psychotic disorders different from DD, such as schizophrenia (50% of patients presenting with delusions), schizophreniform disorder or schizoaffective disorder (McKay et al., 2007). Delusions also occur in many other non-psychotic mental disorders such as unipolar depression (15%), bipolar disorder (28%) and post traumatic stress disorder (30%). Delusions can also be found in association with some neurophysiological conditions such as dementia, temporal lobe epilepsy, Huntington's disease, Parkinson disease, multiple sclerosis and traumatic brain injury. Interestingly, it has been found that at least 10-15% of the general population regularly experience delusional thoughts as well (Freeman, 2007). However, in the last decades there has been a tendency to consider delusions as a phenomenon of interest in its own right, rather than simply as a symptom of severe mental illness (Bentall, 1990), and this has permitted an important growth in delusions knowledge.

Finally, there is evidence consistent with the idea that clinical and non-clinical delusional experiences are linked. For instance, both clinical and non-clinical experiences have been associated with the same demographic and clinical risk factors, which has been interpreted as evidence for "aetiological continuity" (Myin-Germeys & Krabbendam, 2003).

Epidemiology of Delusional Disorder.

The most influential work on the epidemiological characteristics of DD to date is Kendler's (1982) meta-analysis on 17 published studies. Subsequently, De Portugal, Gonzalez, Haro, Autonell, & Cervilla (2008) provided an updated report, finding dissimilar figures regarding prevalence of DD. Kendler estimated the prevalence of DD to be around 24-30 cases in every 100.000 inhabitants, whereas De Portugal et al. found almost twice the prevalence in their community sample (0.006%). The most prevalent type of DD is persecutory, as empirical data have consistently shown (De Portugal, Gonzalez, Haro, Autonell, & Cervilla, 2008; De Portugal et al., 2009; Maina, Albert, Bada, & Bogetto, 2001; Serretti, Lattuada, Cusin, & Smeraldi, 1999; Yamada, Nakajima, & Noguchi, 1998). Regarding age of onset, most studies agree that DD is predominantly an illness of middle to

late adult life, finding that the mean age of onset ranges from 35 to 55 years (2008; De Portugal et al., 2009; Grover, Biswas, & Avasthi, 2007; Kendler, 1982). With regard to sex distribution, it has often been found that DD is more prevalent among women, with female/male ratios ranging from 1.29 to 3 (Maina et al., 2001; De Portugal et al., 2008; Serretti et al., 1999; Yamada et al., 1998). Only one study has found minor inverse results so far, finding a female/male ratio of 0.86 (Hsiao, Liu, Yang, & Yeh, 1999). Most studies have found that about half the patients with DD are not married, suggesting a difficulty among them to start or maintain stable relationships (De Portugal et al., 2008; Kendler, 1982; Maina et al., 2001).

Some of the risk factors which have been related to DD development include low socioeconomic status, older age, family history of psychiatric disorders (specifically schizophrenia, paranoid personality disorder and/or premorbid tendency to jealousy, suspiciousness and secretiveness), immigration, sensory deficit (in particular deafness) and exposure to life stressful events (2008; De Portugal et al., 2009).

Finally, psychiatric comorbidity rates among people diagnosed with DD has been found to be fairly high, ranging from 64.8% found in Grover, Biswas, & Avasthi's (2007) study, to 46.5% found in De Portugal et al.'s (De Portugal et al., 2009) study, with mood disorders being the most frequent comorbid disorders.

Theories on Delusions.

Following Bell *et al.* (2006b), the theoretical models of delusions that have emerged in the last decades can be grouped into three main lines. First, the *belief-positive models* are based in the study of psychopathology as a way to infer how normal processes take place. These models originate in cognitive neuropsychiatry and have focused in brain-injury related "monothematic"¹ delusions. One of the most popular models within this group is the so called two-factor theory by Langdon and Coltheart (Langdon & Coltheart, 2000). The second group of models has been termed as the *belief-negative models*, since these try to explain only the pathological processes involved in delusions, with no link to normal processes. These models have traditionally focused in idiopathic² or "functional" psychosis. Freeman and Garety's (1999) and Bentall *et al.*'s (1994; 2001) models are just two examples of the many theories

¹ Referring to mirrored-self misidentification, somatoparaphrenia, Capgras, Fregoli, Cotard, and alien control delusions.

² Idiopathic psychosis refers to psychoses found in the absence of a known brain damage.

included in this group. According to Bell et al, there is a final collection of models included in the group of *continuum approaches* which, inspired by epidemiological methodologies, looks for predictors and correlates of delusions. These models are not of delusion formation, and hence they are compatible with both belief-positive and belief-negative models. Following these models, delusions are not qualitatively different from normal beliefs, but simply represent a more extreme end of the population spectrum or distribution of anomalous mental phenomena (van Os, 2003; Johns et al., 2004). In a parallel way, evolutionary approaches have also tried to find an explanation for delusions formation and maintenance from an adaptive point of view. Although these theories cannot be entirely included in any of the previous group, they share some of their postulates.

Given the complexity and heterogeneity found in the theoretical approaches to delusions, it is worth giving a comprehensive review of all these models.

Neurophysiological Models

In the 1970's and 1980's many models were proposed to account for DDs of "organic" origin. It was suggested that neurophysiological factors should underlie DD since delusions occur in many disorders and conditions that cause brain damage (e.g. traumatic head injury or drug abuse). These correlations between brain disorders and delusional symptoms may suggest that impaired brain functions are likely to play a role in the pathogenesis of DDs. In line with this assumption, it was found that DDs can arise from different injuries or dysfunctions of various brain regions. For instance, lesions in the limbic system and the subcortical structures have been traditionally associated with delusions (Cummings, 1985; Cummings, 1992) predominantly in the left side (Davison & Bagley, 1969). But not all patients with injury in these regions develop delusions, so there must be some further predisposing factors (Kunert et al., 2007). Alternatively, associations between right-hemisphere impairment and delusional belief have also been frequently discussed (Cutting, 1990; Ellis, 1994). Besides, it has been suggested that right hemisphere damage may produce an impairment to the belief evaluation system located in that hemisphere (Langdon & Coltheart, 2000; Ellis, 1994) as will be discussed later. Nowadays it can be suggested that the region associated with the cognitive process of belief evaluation is located in the right frontal lobe and hence to predict that patients with these type of delusions (brain-injury related delusions) will have right frontal damage (Coltheart, 2007). However, although this hemispheric explanation is consistent with some of the findings from pathological beliefs

arising from brain injury and dementia (Feinberg & Roane, 2005; Nakano, Yamashita, Matsuda, Kodama, & Yamada, 2006; Pia, Neppi-Modona, Ricci, & Berti, 2004) the evidence for such a clear functional asymmetry in idiopathic psychosis has yet to be found (Mucci et al., 2005). Furthermore, it is important to note that none of these results have been tested so far using persons with delusional disorder.

Interestingly, other authors have proposed that intact cognitive functions are necessary for elaborated delusional processing (Kunert et al., 2007). In other words, it is hypothesized that neuropsychological impairment in DD must be minor, because otherwise complex delusions could not develop. Thus, it could well be that neuropsychological assessment will yield clues to subtle brain dysfunctions in delusional patients. Following this, it would be expected that delusions would eventually correlate with slight impairments in cognitive processing (e.g. attentiveness, learning and memory, perception, planning, logical thinking) but research does not appear to support this hypothesis so far. Unfortunately, none of the mentioned studies was carried out using patients with DD. They all studied patients diagnosed with schizophrenia. To date, neuropsychological data on delusions in patients without schizophrenia are scarce and neuropsychological correlates of delusions remain to be identified (Kunert et al., 2007), especially in view of the methodological problems just mentioned.

Apart from these localizacionist hypotheses, some authors have argued that the cause of paranoid symptoms is a hyperdopaminergic state in the brain (Morimoto et al., 2002). Specifically, it has been proposed that these patients may have a hyperreactive dopamine system (Myin-Germeys, Marcelis, Krabbendam, Delespaul, & van, 2005). More recently, some authors have concluded that this dopaminergic dysfunction might have a genetic base. In particular, polymorphisms in the DRD2, DRD3 and TH genes seem to play a role in the genetic underlying basis of the hyperdopaminergic state which then causes the paranoid symptoms (De Portugal & Cervilla, 2007). Nonetheless, more research is needed in order to confirm this dopaminergic theory distinctively in people with DD.

Anomalous Perceptual Experiences.

Maher (1974; 1988; 2005; 2003) maintained that delusions do not arise via defective reasoning, but rather constitute rational responses to unusual perceptual experiences, which are in turn caused by a spectrum of neuropsychological abnormalities. Following this author,

“delusions should be seen as the reaction of a normal, sane individual to abnormal but genuine perceptual experiences” (Maher, 2005, p. 112). Maher proposed that these unusual internal experiences are fundamentally biological in nature. Later, delusions are maintained in the same way as any other strong belief. They are reinforced by the anxiety reduction which accompanies the development of an explanation for disturbing or puzzling experiences.

In 1997, Ellis and colleagues found empirical support for this model when studying skin conductance responses (SCRs) of Capgras patients to faces of close relatives (Ellis, Young, Quayle, & De Pauw, 1997). They found that patients showed the same autonomic response both to familiar and unfamiliar faces, which was interpreted as an abnormality in their perception that may be leading to delusion formation. Additionally, defective self-monitoring processes have been found in people with alien control delusions (Frith & Done, 1986; Frith & Done, 1989; Frith, 1992). However, most studies have failed to find perceptual differences between deluded patients and healthy controls (Conway et al., 2002). Besides, not all people experiencing aberrant perceptions develop delusional beliefs and, on the other hand, a significant minority of delusional patients does not report such experiences (Bell, Halligan, & Ellis, 2006a). More recently, Bell, Halligan and Ellis (2008) reported that patients with delusions did not score differently from healthy controls in anomalous perceptual experiences as measured by the Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS, Bell et al., 2006a), which constitutes the first evidence against this kind of experiences to be found in patients with delusions. These results, to our knowledge, have not been yet replicated.

In summary, the anomalous experiences account is an under-researched area of study where literature is somewhat fragmented and lacking in replicated findings. Being an elegant single factor model of delusion, this account cannot however provide a complete answer to delusions formation and maintenance (Freeman, 2007).

Two-Factor Theory.

Coltheart and colleagues noted that perceptual anomalies were not sufficient for the development of delusions and, hence, claimed for an additional factor involved. This was mainly based by the fact that some individuals with anomalous perceptual experiences do not develop delusory beliefs. For instance, it has been found that patients with a frontal brain lesion and that are experiencing a lack of autonomic response to familiar faces (just as

Capgras patients) didn't show delusional ideation (Tranel, Damasio, & Damasio, 1995). Similar findings have also been found in relation with experiences of affective flattening without developing Cotard delusion, loss of experience of self-initiation of action without developing alien control delusions, phantom limb experiences without a delusional denial of ownership of that limb, and finally, experiences of not recognizing one's face in the mirror or inaccurate interaction with mirrors without developing mirrored-self misidentification delusions (Davies, Coltheart, Langdon, & Breen, 2001).

In view of all this evidence, Langdon, Coltheart and colleagues claimed that Maher's account was incomplete and developed a "two-factor" theory of monothematic³ delusion formation, according to which for such delusions to occur there must be two abnormalities present (Langdon & Coltheart, 2000). The first consists in an aberrant perception caused by a sensory failure or a dysfunction in the attentional mechanisms (a neuropsychological anomaly). Following Coltheart and colleagues' model, different kinds of unusual experiences are at the basis of different kinds of delusion. This initial factor is what prompts the delusional belief and, together with cognitive biases such as attributional and data gathering biases, is responsible for the *content* of that delusion.

The second factor would explain the *presence* of the delusion and is supposed to be common for all patients and delusions. According to the model, this second factor does not depend upon attributional nor data-gathering biases. The authors defend that delusional patients have a failure in the ability to discard a belief that is implausible and inconsistent with their previous knowledge, and this failure prevents the person from rejecting the belief even in the light of very strong evidence against it. This second factor is hypothesized to arise as a consequence of a reasoning deficit associated with right frontal cortex (Coltheart, Langdon, & McKay, 2007). Evidence supporting this right hemisphere damage was initially found in Burgess, Baxter, Rose, and Alderman's (1996) review. Subsequent works have offered strong support for the impairment of this region in different forms of delusion both in group studies (Papageorgiou, Ventouras, Lykouras, Uzunoglu, & Christodoulou, 2003; Staff et al., 1999) and in single case studies (Fennig, Naisberg-Fennig, & Bromet, 1994; Joseph, 1986; Joseph, O'Leary, & Wheeler, 1990; Spangenberg, Wagner, & Bachman, 1998; Young, Robertson, Hellawell, Depauw, & Pentland, 1992). However, these impairments have been

³ I.e. mirrored-self misidentification, somatoparaphrenia, Capgras, Fregoli, Cotard and alien control delusions.

found in delusions that have resulted from brain damage or pathology, and have not been confirmed in “idiopathic” delusions yet.

Lately, Coltheart and his colleagues incorporated motivational concepts within the first factor of their theory. For more details the reader can go to the *Integrative Models* section.

Attention.

It has long been proposed that attentional biases may play a role in the development and maintenance of delusional beliefs. In support of this, it has been found that delusional individuals are biased toward rapid processing of threatening stimuli (Bentall et al., 2001; Fear, Sharp, & Healy, 1996; Gilleen & David, 2005). Other studies have suggested that delusional patients may find stimuli to be threatening even in non-threatening situations. Following Gilleen and colleagues (Gilleen & David, 2005) it is this maintained expectance of threat in individuals with persecutory delusions what leads to the misperception of threat in ambiguous or inappropriate places. But, interestingly, these biases only appear at early stages of attention orienting. In later stages, controlled attention has been unexpectedly found to be biased *away* from threatening information in patients with delusions (Freeman, Garety, & Phillips, 2000; Bommer & Brune, 2006; Green, Williams, & Davidson, 2003; Phillips & David, 1997). This has been interpreted as a result of the jumping-to-conclusions data-gathering bias that will be discussed later (Blackwood, Howard, Bentall, & Murray, 2001). Therefore, there is consistent evidence for an initial automatic pre-attentional bias towards threatening material, but a subsequent controlled attentional bias away from threat. This has been referred to as a *pattern of vigilance-avoidance for threat-related information* (Green & Phillips, 2004).

Besides, it has also been proposed that self-referent information must be particularly important for deluded patients (Kinderman, Prince, Waller, & Peters, 2003). Interestingly, this focus in self-referent information has also been found in delusion prone individuals (Galbraith, Manktelow, & Morris, 2008) which would indicate that this is a predisposing factor in developing delusional thinking. And given that deluded individuals attend threatening and self referential information selectively, they also have a better recall of this type of data (Blackwood et al., 2001), which could possibly explain delusions maintenance and resistance to change.

But deluded individuals attend preferentially not only threatening information, but also attend selectively the information that confirms their delusional belief (Wessely et al., 1993). In other words, deluded people tend to ignore information against their beliefs, which has been referred to as a *bias against disconfirmatory evidence* or *BADE*. This type of bias has been found in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders (Woodward, Moritz, Cuttler, & Whitman, 2006). In healthy individuals it has been found that this bias against disconfirmatory evidence positively correlates with Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) scores (Buchy, Woodward, & Liotti, 2007). These authors also concluded that BADE is independent of other cognitive measures such as memory, intelligence and executive functions (2007). Unfortunately, there is no available data on this bias in patients with DD so far (Abdel-Hamid & Brune, 2008).

Regarding verbal and sustained attention, a recent study has found that patients with delusional disorder and paranoid schizophrenia show similar deficits as compared to healthy controls, but these deficits were less severe than those found in patients with non-paranoid schizophrenia (Lapcin et al., 2008a), which points to the existence of a continuum in the severity of this type of attentional deficits.

From an evolutionary point of view, it has also been suggested that the biases found in deluded patients could originate from an extreme variation in the adaptive mechanisms of threat perception which serve for the survival of "the human species" (Green & Phillips, 2004) which would, again, point to the continuum view of delusions (see *Evolutionary Approaches* section).

In summary, deluded patients seem to show solid attentional biases including exaggerated threat perception (even in non threatening situations) and self-referent information preference which may lead to form delusional conclusions; latter avoidance of threatening stimuli, which may be used to reduce anxiety and hence maintains the delusional system; better recall of threatening or self-referent information and avoidance of information incoherent with their beliefs (BADE), which could explain delusions continuance, and finally, verbal and sustained attention deficits. Nonetheless, further research is needed since, so far, research into the attentional correlates of delusions has been carried out mainly in patients diagnosed with schizophrenia, and data from patients with delusional disorder is yet very limited.

Affective processes.

In the last years, researchers have started to pay attention to the role of affective processes in delusional experience (Birchwood, 2003; Freeman & Garety, 2003). Among these factors, anxiety and depression have received the most research effort.

Anxiety.

It is widely accepted that persecutory and anxious thoughts both concern the anticipation of threat (Freeman & Garety, 2000; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001). Besides, it has also been argued that anxiety helps create thoughts of a paranoid content, and that anxiety-related processes contribute to the maintenance and distress associated with this experience (Freeman, 2007). It is generally accepted that severe paranoia may build upon emotional concerns. Indeed, both anxiety and paranoia can even share a similar genetic marker (Schulze et al., 2005). In support for this role of anxiety on delusions development and maintenance, it has been also found that almost two-thirds of individuals with persecutory delusions have a worry thinking style (Startup, Freeman, & Garety, 2007; Freeman & Garety, 1999).

In summary, at this point in time, the evidence for a link between anxiety and paranoia is reasonably strong.

Depression and Self-Esteem.

Bentall and colleagues proposed that people with persecutory delusions construct them to maintain self-esteem, avoiding discrepancies between how they perceive themselves to be and how they would like to be (Bentall, Kinderman, & Kaney, 1994; Bentall et al., 2001). This account of delusions-as-defence relies on two main concepts: attributional style and self-esteem. These authors consider that persecutory delusions are externalising causal attributions evoked to prevent negative self-representations. Evidence for such a bias in attributional style among people with delusions will be reviewed later (see *Reasoning* section). With respect to self-esteem, Bentall and colleagues initially proposed that the defensive function of delusions would result in high or normal levels of self esteem. However, paranoid thoughts have been repeatedly found to correlate with low self-esteem (Freeman et al., 1998) and high depression (McKay, Langdon, & Coltheart, 2005; Candido &

Romney, 1990; Ellett, Lopes, & Chadwick, 2003; Freeman et al., 2005; Johns et al., 2004; Martin & Penn, 2001) which would not be expected if persecutory thoughts serve as a defence. Afterwards, Bentall and colleagues proposed that the key point was a discrepancy between overt (positive) and covert (negative) self-esteem to be found in people with paranoid thinking, which has been shown to be a difficult construct to investigate. Two recent studies have found these overt-covert self-esteem discrepancies in delusional people (McKay et al., 2007; Moritz, Werner, & von Collani, 2006) and other studies have partially supported this prediction (Krstev, Jackson, & Maude, 1999; Lee, 2000; Martin & Penn, 2002). However, several studies have failed to replicate these findings and others have reported equivocal results (Fear et al., 1996; Kinderman, Kaney, Morley, & Bentall, 1992; Kinderman, 1994; Lyon, Kaney, & Bentall, 1994). Besides, many studies assessing this concept did not succeed in finding an unquestionable, reliable and valid method to measure these discrepancies (Garety & Freeman, 1999).

Overall, evidence does not strongly support the hypothesis of normal or high self-esteem in people with persecutory delusions as predicted by Bentall and colleagues' theory. For instance, the majority of people with persecutory delusions show normal or low self-esteem. Besides, depression has been shown to play an important role in self-esteem scores in patients with persecutory thoughts, just the same as in general population, which points to a normal emotional process taking place in these patients (Freeman et al., 1998). Finally, in cases of high overt self-esteem, scores on conviction in delusional thoughts have not been found to correlate with a positive overt self-esteem, which would be expected if they serve a defensive role. Regarding discrepancies between overt and covert self-esteem measures, the studies have not undoubtedly established that they are present in patients with persecutory delusions, which is a central hypothesis in Bentall and colleagues' theory.

However, all the mentioned data are consistent with the possibility of two types of paranoia, as proposed by Trower and Chadwick (Trower & Chadwick, 1995). Following these authors, the difference between what they called "poor me" and "bad me" paranoia would rely in the perceived deservedness of the others' intent to cause harm. In both types of paranoia the central idea is that others are planning to cause harm to the patient. However, in "poor me" paranoia, the individual would view other's malevolence and mistreatment as undeserved, while in "bad me" paranoia, the individual would perceive this malevolence to be deserved for being bad or unworthy. This theory predicted that "bad me" paranoia will be

characterized by lower self-esteem and negative evaluations of others and higher negative self-evaluation, anxiety and depression as compared to “poor me” paranoia. In support of this, Freeman et al (2001) found that individuals with schizophrenia or related disorders who thought they deserve to be harmed (“bad me” paranoia) were significantly more depressed and had lower self-esteem than those who did not think to deserve to be harmed. Later, Chadwick, Trower, Juusti-Butler, & Maguire (2005) replicated these findings when they found that “bad me” paranoia correlated with higher levels of negative self-evaluations, anxiety and depression scores and lower levels of negative self-other evaluations and self-esteem. However, the assumption that these two types of paranoia patterns are stable was challenged when Melo, Taylor, and Bentall (2006) found that the perceived deservedness of persecution varies across time, meaning that a same patient could show “bad me” and “poor me” paranoia in different moments in time..

In summary, there is now considerable evidence of affect and related processes having an important, but non-defensive role in the development of paranoid thoughts. The current data support the notion that it is most likely that there is a circular relationship, with low self-esteem and depression being two of a number of vulnerability factors for paranoia, which then decreases self-esteem and increases depression further (Freeman, 2007). However, it must be noted that, again, the majority of studies were focused in patients with psychotic conditions in general, and very little is known about these relationships in patients with DD.

Motivational Factors.

Need for closure (NFC) has been defined as a motivational factor towards jumping to conclusion bias presented in delusional patients (Colbert & Peters, 2002). This term was first defined by Kruglanski referring to a desire for certainty (Kruglanski, 1989; Webster & Kruglanski, 1994). In effect, delusional and delusion-prone individuals have been found to show higher need for closure than controls (Bentall & Swarbrick, 2003; Colbert & Peters, 2002; Colbert, Peters, & Garety, 2006; McKay, Langdon, & Coltheart, 2006; Freeman et al., 2006; McKay et al., 2007) which, together with JTC bias would make patients with delusions cognitively rigid in their decision making. However, cognitive flexibility itself has hardly been tested in patients with DD so far (Abdel-Hamid & Brune, 2008). In conclusion, all these studies support the notion that motivational factors play a fundamental role in delusions development.

Reasoning.

Some researchers have tried to identify biases or deficits in reasoning among individuals with DD. However, as Kemp and his coworkers (Kemp, Chua, Mckenna, & David, 1997) pointed out, delusional patients are not deluded about everything, so there may be no global deficit in reasoning abilities. If this is the case, then maybe these subtle cognitive deficits are only detectable by the use of neuropsychological assessment, which would justify further research in this field.

Theories of neurocognitive abnormalities include three main lines: probabilistic reasoning theory (Jumping to conclusions –JTC-), attributional bias theory and Theory of Mind (ToM) theory (Kunert et al., 2007).

Jumping to Conclusions (JTC).

It has been consistently found that individuals with delusions request fewer pieces of information before making a decision compared with non-clinical controls (Garety & Freeman, 1999). Such a bias in data gathering is hypothesised to lead to the rapid acceptance of beliefs, even if there is limited evidence to support them, and hence be a factor in delusion development and maintenance. In other words, biases in data gathering will plausibly affect belief formation and maintenance, enabling the rapid acceptance of implausible explanations (Freeman, 2007). This “jumping to conclusions” bias is supposed to be neither a function of impulsive decision-making nor a consequence of memory deficit (Garety & Freeman, 1999).

Interestingly, a JTC bias has also been found in non-delusional patients with schizophrenia (Moritz & Woodward, 2005), patients where the delusions had remitted (Peters & Garety, 2006) and unaffected first-degree relatives of psychotic individuals (Van Dael et al., 2006). Besides, this JTC may also occur in healthy individuals, but delusional patients seem to have the disadvantage of their biased information processing, which make them accept implausible explanations more easily (Moritz & Lincoln, 2008), and this could explain the presence of JTC bias while delusions are not manifest.

Probabilistic reasoning has been mostly studied using a Bayesian paradigm. Results from studies using this paradigm have consistently found a JTC bias in people with delusions, both in patients with schizophrenia and with DD. However, these results show that, as a group, people with delusions responded according to Bayesian norms, in contrast with the

conservative performance of controls. Overall, these findings should be interpreted as evidence of a tendency or bias (not a deficit) to the early acceptance of hypothesis which may, under certain conditions, contribute to erroneous inferences and, therefore, to delusions formation (Garety & Freeman, 1999). Other tasks employed to investigate reasoning bias in people with delusions include probability estimation, hypothesis testing, inductive reasoning, data gathering and formal logic. By taking all the studies together the conclusion is that people with delusions do not have a probabilistic reasoning bias, but have a data gathering bias.

Attributional Style.

Attributional biases have been extensively studied, although particularly with regard to their role in persecutory delusions (Bell et al., 2006b). The literature on attributional style developed by Bentall and colleagues has been closely linked to the delusion-as-defence theory, but attributional style biases for negative events does not necessarily serve a defensive function. Following a delusion-as-defence account, it was proposed that an attributional style characterized by blaming other people for bad events and taking credit for good events is implicated in persecutory delusions. Bentall and colleagues describe this as an extreme form of the *self-serving bias* that is reported to be present in the general population as a means of maintaining self-esteem (Bentall et al., 1994). This would give support the continuum view of delusions on the subject of attributional style too. However, the key issue regarding individuals with delusions is not whether they have this self-serving bias for positive events, but, whether external attributions for negative events are made (given the negative content of paranoid thoughts).

A recent modification of the attributional model of paranoia (Bentall et al., 2001) maintains that causal attributions and self representations interact in a dynamic process described as an "attribution-self-representation cycle". According to these authors, attributions and, hence, self-representations, change over time, and different kinds of attributions will have different effects on the current availability of self-representations. Specifically, internal attributions will prime stored representations of the self, and increase discrepancies between self and ideal. On the other hand, external personal attributions will result in a perception of negative attitudes of others towards the self, and increase self/others discrepancies (as in persecutory delusions). Finally, external situational attributions will

cause no priming in negative self-representations or in perceptions of other's attitudes toward the self.

Although some studies found that people with delusional thinking, delusion prone individuals and high-risk first degree relatives of psychotic patients show an externalizing bias (Fear et al., 1996; Sharp, Fear, & Healy, 1997), some others found no difference in attributions between deluded individuals and general population (Bommer & Brune, 2007; McKay et al., 2005; Janssen et al., 2006). On the other hand, it has also been found that deluded patients are particularly inclined to blame people rather than situations or chance, specifically for bad events and when the material is self-referent (Garety & Freeman, 1999). Moreover, Langdon *et al.* (2006) found externalizing biases in patients with moderate or severe, but not mild persecutory delusions, suggesting that the effect might be specific to the severity of symptomatology (Bell et al., 2006b) which would give support to the continuum approach that has been repeatedly exposed.

In summary, there is no firm empirical evidence that persecutory delusions are associated with an excessive externalizing style for negative events in people with DD (Freeman, 2007; Abdel-Hamid & Brune, 2008).

Theory of Mind (ToM).

Frith (1992) proposed that delusions of reference and of persecution arise from an inability to represent the beliefs, thoughts and intentions of other people: a Theory of Mind (ToM) deficit (Garety & Freeman, 1999). ToM refers to the ability to understand mental states (beliefs, desires, feelings, and intentions) in the self or others (Frith & Frith, 2003). This approach suggests that, given that individuals with persecutory ideation have some problems in understanding other's intentions or thoughts, maybe the mechanism of determining other's mental states is the cause of these persecutory thoughts. However, although ToM deficits may be present in people with persecutory delusions, they are certainly not specific or necessary to this experience and their presence in people with paranoid experiences may actually be due to the existence of negative symptoms and thought disorder (Freeman, 2007). In fact, ToM deficits have been found to correlate with negative, but not positive psychotic symptoms (Garety & Freeman, 1999). Furthermore, ToM deficits seem to be a state rather than a trait variable (Pickup & Frith, 2001) since patients in symptomatic remission performed as well as controls at ToM tasks (Frith, 2004; Brune, 2005) and these

deficits are generally not present in unaffected relatives of psychotic patients (Kelemen, Keri, Must, Benedek, & Janka, 2004). Only two studies have investigated ToM in individuals with DD (Bommer & Brune, 2006; Walston, Blennerhassett, & Charlton, 2000). According to the overall results, it can be concluded that ToM in delusional patients is rather unimpaired. But, again, most of the findings have been obtained with patients with schizophrenia and should be further replicated using patients with DD.

Evolutionary approaches.

From an evolutionary point of view, some authors have suggested that delusions, instead of being symptoms of illness or malfunction, may serve an adaptive function, and this has been interpreted in different but complementary ways.

McKay & Dennet (McKay & Dennett, 2009) proposed that misbeliefs arising in the normal course of belief formation systems can be, in and of themselves, adaptive. They maintain that misbeliefs can arise from both dysfunctional and normal belief formation systems. Misbeliefs resulting from a defective belief system are the target of cognitive neuropsychiatry, and have been already discussed. But the fact that the system fails, however, does not necessarily mean that there is no evolutionary perspective. Evolution is an imperfect designer given that it is limited by economical, historical and topographical constraints, so the systems we have evolved for representing reality may sometimes break. However, for these authors, the most feasible candidates for adaptive misbeliefs belong to the group of those arising from normal functioning of the belief formation system.

They also argue that the most accurate beliefs need not to be the most adaptive. The main goal of natural selection is to guarantee the reproductive success, but a system biased toward the less costly error would serve this function even better than a completely accurate system. This points to the Error Management Theory (EMT) (Haselton & Buss, 2000; Haselton & Nettle, 2006; Haselton, 2007) which states that cognitive errors (including misbeliefs) are not necessarily malfunctions reflecting limitations of evolutionary design; rather, such errors may reflect judicious systematic biases that maximize fitness, despite increasing overall error rates. This theory would account for the aforementioned biases toward threat, specifically toward aggressive intentions from others, especially if they belong to different groups. Other studies (Walston, David, & Charlton, 1998; Zolotova & Brune, 2006) have also found this selective bias towards aggression coming from strangers,

specifically in men. Besides, it has also been found a bias towards overinferring that the food is contaminated. Other predictions of EMT would point to the existence of a similar bias when referring to sexual interest. This prediction would find support in the studies by Brune (Brune, 2001; Brune, 2003) on erotomania.

In summary, McKay and Dennet postulated that delusions are the product of systems that have evolved in accordance with error management principles. This way, they are adaptive in the sense that they guarantee a better response to the environment than an accurate system.

Hagen (Hagen, 2008) proposed a different evolutionary perspective on delusions formation and maintenance when suggested that they evolved to counteract a severe social failure. Delusions would serve this function by deceiving others who would then provide the social benefits that have been lost. According to this author, social stress would work as a selection pressure to cause delusions. Severe social failures would prevent the individual to get social benefits on three domains: social exchange, defense and mating. Interestingly, delusional themes that have been traditionally described in the literature are not random. Instead, they almost exactly match these domains. Particularly, grandiosity and erotomania would work by increasing the owner's social value, thus increasing their chance to gain friends, allies and other social benefits; somatic delusions would indicate that one is sick and deserves aid and would result in help from others in case he or she actually falls ill; and persecutory delusions would increase the owner's value as provider of information on threat and this would result in an increasing of intra-group cooperation and a decrease of internal conflicts; According to Hagen, jealous delusions are the result of an increased vigilance and they are not generated via deception. This way, the development of delusions and the deception of others which accompanies them would be the solution to these adaptive problems.

However, the cost of deception in human groups is very high, consisting generally in the termination of the social relationship with the deceiver. For all this, the mechanism would only be used by those who have nothing to lose, that is, by those who have already lost the social benefits, which again points to a mechanism working under the principles of the EMT previously mentioned.

To demonstrate that delusions are such an adaptation, some assumptions should be demonstrated to be true. First, if they are to be the cause, social problems should precede the onset of delusions. This has been partially supported by studies with psychiatric populations (Cameron, 1943; Kaffman, 1981; Kay, Cooper, Garside, & Roth, 1976; Kendler, 1982; Lemert, 1962; Retterstöl, 1966), longitudinal surveys (Janssen et al., 2003; Spauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen, & van Os, 2006), studies with immigrants and refugees (Carpenter & Brockington, 1980; Chiu & Rimón, 1987; Ettinger, 1959; Ettinger, 1960; Kendler, 1982; Ødegaard, 1932; Westermeyer, 1989), and studies on low socioeconomic status (Kendler, 1982; Mirowsky & Ross, 1983; Robins, Locke, & Regier, 1991). Second, delusions must be shown to produce some social benefits, which have been found only in small-scale societies. In order to deceive others, delusional individuals should behave in accordance to their delusional theme, and this seems to be the case for most of them. Also, if delusions are an adaptation, they must be universal, so delusions should be found in different cultures, which happen to be the case, with little or no cross-cultural differences found. Finally, once the social benefits are obtained, delusions should disappear. This would be only applicable to small-size groups, given that social benefits after delusions have only been found there. However, both in small and in the more populated Western societies, positive social variables have been associated with delusion remission.

In summary, according to Hagen, delusions are a protective response to social problems that have evolved because of its capability to provide social benefits to their owners.

Integrative Models of Delusions.

Threat Anticipation Cognitive Model of Persecutory Delusions.

Conceptualizing delusions as beliefs has provided the main theoretical opening for psychological research. The threat anticipation model (Freeman & Garety, 2004; Freeman et al., 2006; Freeman et al., 2002) is explicitly built on the idea that there are multiple factors responsible for the development and maintenance of paranoia. Besides, the model addresses the multidimensional nature of persecutory experience: there are specific factors for the content of delusions, for conviction, for persistence and for distress. Persecutory ideas are most likely to become a delusion when there are biases in reasoning such as reduced data gathering (JTC)(Garety & Freeman, 1999; Freeman et al., 2006), a failure to generate or

consider alternative explanations for experiences (Freeman et al., 2004) and a strong confirmatory reasoning bias (Freeman, Garety, McGuire, & Kuipers, 2005). Following this model, trait anxiety has a direct role in delusion formation and maintenance. Since delusions are threat beliefs, they will be maintained by processes that maintain anxiety, such as self-focus and safety behaviours (Clark, 1999). In brief, this model states that the psychological factors involved in the formation and maintenance of persecutory delusions include anomalous experiences produced by cognitive dysfunction or drugs (Frith, 1992; Hemsley, 1994), affective processes (anxiety, worry and interpersonal sensitivity), reasoning biases (belief confirmation, JTC and belief inflexibility) and social factors (isolation, trauma).

Integrating Motivational and Deficit Theories Of Delusions.

McKay et al. (2007) proposed that the most comprehensive account of delusions formation will involve a theoretical unification of both motivational and deficit approaches. Motivational factors include discrepancies between overt and covert self-esteem (in a defensive function) and need for closure (NFC). These motives would affect the first factor of Coltheart and colleagues two-factor-theory, producing an anomalous perception of the environment.

Cognitive and Affective Structure of Paranoid Delusions.

Bentall et al. (2009), in an original attempt to study delusions, used a transdiagnostic design to explore the cognitive and emotional factors related with these symptoms across schizophrenia spectrum disorders and patients with depression. After using structural equation models they concluded that both cognitive and affect-related factors contribute in the development and maintenance of delusions and they do so in an independent manner. Their analysis showed that delusions are associated with a combination of a pessimistic thinking style (low self-esteem, pessimistic explanatory style, negative emotion) and a impaired cognitive performance (executive functioning, JTC and ToM).

Neuropsychology and Delusional Disorder.

The precision and sensitivity of neuropsychological measurement techniques make them valuable tools for investigation of small, sometimes quite subtle behavioral alterations (Lezak, 2004). As it has been previously discussed, cognitive neuropsychiatric research has shown that at least some delusions are neuropsychological in origin (McKay et al., 2007).

However, along this review we have repeatedly indicated that neuropsychological research using individuals with a DD diagnosis is scarce and fragmented, the samples used are small, and the results are spread across many theories and models.

The very few examples of neuropsychological research in patients with DD are to be briefly described next.

Evans, Paulsen, Harris, Heaton, & Jeste (1996) compared 14 subjects with DD and 50 patients diagnosed with schizophrenia matched by age and age at onset. They found no significant differences between them in aspects such as attention, verbal and motor skills, psychomotricity, memory, abstraction and flexibility. The scores on neuropsychological tasks were slightly higher among the DD group, but the sample was too small to find significant differences.

Herliz & Forsell (1996) studied the episodic memory of 66 older patients, some of them were suspected to meet criterion for DD (n= 33). Episodic memory was mildly impaired in patients suspected for DD, particularly in free recall, while other cognitive deficits were absent.

Fujii, Ahmed, & Takeshita (1999) studied 2 patients with DD (erotomaniac type) using Wisconsin Card Sorting Test (WCST). They found that these patients showed cognitive flexibility and associative learning deficits as measured by this test. These results suggest an executive functioning deficit, replicating the previously reported data by Jibiki et al. (1994) which showed a relationship between low scores on WCST and frontal cognitive impairments in one patient with monosymptomatic delusions. Fujii et al. concluded that erotomania might be associated with deficits in cognitive flexibility and associative learning mediated by frontal-subcortical systems. These deficits in cognitive flexibility may contribute to the maintenance of the delusional belief.

Conway et al. (2002) found no significant differences in sensory abilities and complex reasoning (using Iowa Gambling Task) between patients with DD (n= 10) and healthy controls. These authors concluded that patients with DD may have a "cognitive set" that predisposes them to make conclusions with significantly less evidence than normal subjects. Further, these results suggest that the reasoning style generalizes to events outside the delusional theme.

Bommer & Brune (Bommer & Brune, 2007), in their study aiming at assessing both attributional style and cognitive flexibility, compared 22 DD patients with a group of matched controls. They found that only the DD patients with comorbid depression made more errors and more perseverative errors in the WCST as compared to healthy controls. Their results, thus, didn't support the existence of a cognitive deficit in DD patients, but pointed to the importance of assessing comorbid psychopathology in these patients.

In a posterior work (Bommer & Brune, 2006), the same authors assessed social abilities together with executive function among DD patients. Using WCST, they found a higher number of perseverative errors in DD patients, as compared to that in healthy controls, while the basic social cognitive abilities of the formers seemed preserved.

More recently, Lapcin and coworkers have reported the results of two studies comparing patients with DD, patients with paranoid and non-paranoid schizophrenia and controls in neuropsychological variables (Lapcin et al., 2008a; 2008b). On one hand, they found no difference between patients with DD and patients with schizophrenia (both subtypes) in verbal and sustained attention, being all patients groups impaired in attentional measures as compared to healthy controls. On the other hand, these authors found no difference in verbal learning and memory between patients with DD and patients with paranoid schizophrenia, but both groups were more impaired than controls and less impaired than patients with non-paranoid schizophrenia. These results again point towards the continuum view of symptoms and deficits between general population and different types (severity) of disorders.

Finally, in a very recent study, Brune et al (cita) assessed the relationship between and executive function in DD patients (n=22), since this association had been previously reported in cases of Parkinson's disease. Patients and healthy controls didn't differ in the level of Machiavellianism, but within the patient group Machiavellianism was found to correlate significantly with the number of perseverative errors in the WCST. Moreover, the number of perseverative errors in the WCST was the single best predictor for Machiavellianism in this sample of DD patients. The authors suggested that this association between Machiavellianism and executive function deficit might be mediated by a dopaminergic deficit in the prefrontal cortex.

General Discussion.

The relationship between damage in certain regions of the brain and the so called brain-injury related delusions (i.e. monothematic delusions) has been repeatedly found. However, these same regions have not been extensively explored in patients with DD yet. Given that impairment in areas such as limbic and subcortical left side structures (Cummings, 1985; 1992; Davison & Bagley, 1969) and right frontal lobe (Cutting, 1990; Ellis, 1994) have been related to monothematic delusions, it would be of interest to study these same regions in patients with DD, and this could be done via a neuropsychological assessment (i.e. executive functions). Also, as it has been mentioned earlier, research into some other functions such as attentiveness, learning and memory, perception, planning or logical thinking, would give some clues of subtle neuropsychological impairments that might be existent in individuals presenting with delusions, even if they are supposed to be intact in patients with DD. Moreover, neuropsychological features in DD could help clarify the corresponding endophenotype, which could then help in the genetic research of this and other psychotic disorders (Cannon & Keller, 2006).

Following Maher (1974; 1988; 2003; Maher, 2005), delusions come primarily from neuropsychological abnormalities that result in anomalous perceptions. Maher's view would find support if these neuropsychological perceptual dysfunctions were found, but this has not yet been done in patients with DD.

Coltheart and colleagues (Coltheart et al., 2007) proposed that, together with a perceptual anomaly, a second factor must be present for a delusion to occur. This second factor refers to damage at the belief evaluation system associated with right frontal cortex, and, as it has been mentioned already, this alteration has been found in monothematic delusions of neurophysiological origin, but has not yet been investigated in patients with DD. As mentioned above, neuropsychological tools might help clarifying the role of this region in functional delusions.

Regarding attentional bias, it has been consistently found that individuals with delusions show exaggerated threat perception (Bentall et al., 2001; Fear et al., 1996; Gilleen & David, 2005), attention (Wessely et al., 1993) and recall (Blackwood et al., 2001) at the same time that they avoid information that could disconfirm their delusional beliefs (Buchy et al., 2007; Woodward et al., 2006; Woodward, Buchy, Moritz, & Liotti, 2007) which

contributes to delusion formation and maintenance. Neuropsychological investigation with patients diagnosed with DD would provide information about how these patients attend information whether relevant or not for their delusional content. If attentional processing is damaged in these patients independently of information content, this would mean that the impairment is not restricted to delusions and that the cognitive deficit in patients with DD is extensive instead of limited, but, again, this has not been explored so far in patients with DD.

The role of affective processes such as anxiety or depression on delusions has been extensively studied, and today it is possible to conclude that a circular relationship between the symptoms and the emotions exists (Freeman, 2007).

Reasoning deficits and/or bias could possibly be the most favoured approaches in getting the advantage of neuropsychological research. To date, studies have provided a strong support for a reasoning bias in people with delusions (both in schizophrenia and delusional disorder) which is best described as a tendency for people with delusions to gather less evidence than controls so that they jump to conclusions (Garety & Freeman, 1999; Garety et al., 2005). But this JTC bias could rely on an impulsivity or motivational factor that has not been investigated so far in patients with DD (Bentall et al., 2001; Bottlender, Buchberger, Hoff, & Moller, 1999). Moreover, it has been argued that this JTC bias, together with the motivational need for closure (NFC) consistently found in patients with delusions (Colbert & Peters, 2002) could jointly contribute to a rigid cognitive system. However, cognitive flexibility has not been extensively explored in patients with DD to date, and this could also be done via neuropsychological research.

In addition, it has also been found some evidence of an attributional bias in people with persecutory delusions, which leads to externalizing blame for negative events (Fear et al., 1996; Sharp et al., 1997), especially with self-referent material (Garety & Freeman, 1999). Additionally, people with persecutory and other delusions may be poor at representing the mental states of others (ToM deficits), although this deficit may be related to a more general reasoning factor. But this general reasoning factor has not been studied in patients with DD so far. Hence, today it cannot be concluded whether patients with DD display a general or a specific reasoning problem. Attributional and ToM deficits or bias studied specifically in patients with DD would complete the general picture of the role of these factors in delusions formation and maintenance.

Finally, recently published studies using schizophrenia spectrum disorders patients have shown that delusions are directly related to an impaired executive functioning (Bentall et al., 2009). However currently there is very limited evidence on executive functions among patients where delusional disorder exists (Kunert et al., 2007). Given that they are directly linked to DD symptomatology, aspects of executive functioning such as decision making, impulsivity, rigidity, difficulties in shifting focus of attention and memory deficits or bias are essential features that should be investigated using neuropsychological measures in patients with DD.

Conclusions.

Assuming that most of the findings in this area have been obtained in patients with Schizophrenia, and very little has been replicated in patients with DD, we will finally try to offer a purely speculative attempt to integrate every theory that has obtained empirical evidence (see Figure 1).

There is strong evidence that, in deluded individuals, attentional biases towards certain kind of information do exist, particularly with regard to threat, self reference and delusion-confirmatory information (BADE). This could well be the result of an adaptive mechanism, as some evolutive theories have proposed and empirically demonstrated. These biases could force the individual to experience anomalous perceptions via anxiety and stress, and could be the initial trigger to the development of a delusional idea. These defective processes could also work at the emotional level and could be related to the individual's emotional decision making in the way Damasio and colleagues (Damasio, 1996) have repeatedly proposed. Next, it has also been consistently found that deluded individuals are biased towards the search for an explanation, that is, they show a need for closure (NFC) bias. This would serve as the motivational factor towards a Jumping to Conclusions (JTC) bias. The individuals feel a strong need for an explanation of a strange experience, and take the first that is available. But, some other process should be damaged so as to lead the individual to hold an ungrounded belief in a delusional fashion. The belief evaluation system, which has been located in the right frontal lobe, should help the individual to reject the misbelief. But in delusional patients without a history of brain injury, this process could be slightly damaged or biased, thus leading to the acceptance of ungrounded or implausible beliefs. Finally, maintenance of delusional beliefs could come from the reduction in anxiety that provides the fact of having an explanation; it could also work through the increasing of

anxiety/stress and emotional symptoms, which could then increase the anomalous perceptions and start the cycle again; besides, they could also be maintained from the secondary gains of the illness, in the way Hagen proposed; or maybe they are maintained precisely because the belief evaluation system is damaged (cognitive flexibility) and prevents the individual from recognizing the implausibility of the delusional belief. In summary, delusions could arise because of the failure in one of the processes alone or in more than one.

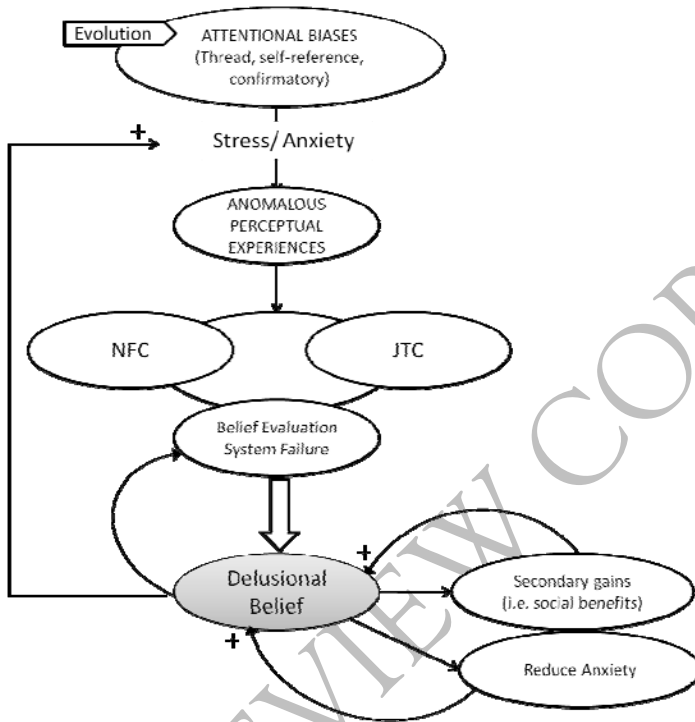
As it has been previously discussed, we believe that neuropsychological research could yield clues on failures or biases in every step of this process. Empirical research and, specifically, neuropsychological research in patients with DD is exceptional. However, neuropsychological assessment might give support to some of the theories mentioned in the present review. All the mentioned theoretical approaches would benefit from research into the neuropsychological correlates of DD, providing new information on delusions that has not been reported so far in this specific illness.

In complete agreement with McKay *et al.* (2007), we also wonder whether neuropsychology may give an adequate explanation of *all* delusions.

Funding.

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Figure 1: An integrative attempt of delusion theories based on the evidence.



Reference List

- Abdel-Hamid, M. & Brune, M. (2008). Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Current Psychiatry Reports, 10*, 229-234.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn. revised (DSM-III-R)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV)*. Washington, D.C..
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, D.C..
- Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006a). The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS): A new validated measure of anomalous perceptual experience. *Schizophrenia Bulletin, 32*, 366-377.
- Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2008). Are anomalous perceptual experiences necessary for delusions? *The Journal of Nervous and Mental Disease, 196*, 3-8.
- Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006b). Explaining delusions: a cognitive perspective. *Trends in Cognitive Sciences, 10*, 219-226.
- Bentall, R. P. (1990). The syndromes and symptoms of psychosis. Or why you can't play "twenty questions" with the concept of schizophrenia and hope to win. In R.P.Bentall (Ed.), *Reconstructing schizophrenia* (pp. 23-60). London: Routledge.
- Bentall, R. P., Rowse, G., Shryane, N., Kinderman, P., Howard, R., Blackwood, N. et al. (2009). The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic

investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Archives of General Psychiatry*, 66, 236-247.

Bentall, R. P. & Swarbrick, R. (2003). The best laid schemas of paranoid patients: Autonomy, sociotropy and need for closure. *Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice*, 76, 163-171.

Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory Delusions: a review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-1192.

Bentall, R. P., Kinderman, P., & Kaney, S. (1994). The self, attributional processes and abnormal beliefs: Towards a model of persecutory delusions. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 331-341.

Birchwood, M. (2003). Pathways to emotional dysfunction in first episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 182, 373-375.

Blackwood, N. J., Howard, R. J., Bentall, R. P., & Murray, R. M. (2001). Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *American Journal of Psychiatry*, 158, 527-539.

Bleuler, E. (1951). *Dementia Praecox or the group of Schizophrenias*. London: Allen & Unwin.

Bommer, I. & Brune, M. (2006). Social cognition in "pure" delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 493-503.

Bommer, I. & Brune, M. (2007). Neuropsychological aspects of delusional disorders. Characteristic attributional style or cognitive deficit? *Nervenarzt*, 78, 796-801.

Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. A., Torello, M., & Schwarzkopf, S. B. (1990). Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Res.*, *31*, 15-24.

Bottlender, R., Buchberger, A., Hoff, P., & Moller, H. J. (1999). Decision-making and delusion. A study on decision-making in deluded, depressive and healthy subjects. *Nervenarzt*, *70*, 987-992.

Brune, M. (2001). De Clerambault's syndrome (erotomania) in an evolutionary perspective. *Evolution and Human Behavior*, *22*, 409-415.

Brune, M. (2003). Erotomaniac stalking in evolutionary perspective. *Behavioral Sciences & the Law*, *21*, 83-88.

Brune, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: A review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 21-42.

Buchy, L., Woodward, T. S., & Liotti, M. (2007). A cognitive bias against disconfirmatory evidence (BADE) is associated with schizotypy. *Schizophrenia Research*, *90*, 334-337.

Burgess, P. W., Baxter, D., Rose, M., & Alderman, N. (1996). Delusional paramnesic misidentification. In P.W.Halligan & C. Marshall (Eds.), *Method in madness* (Hove: Psychology Press).

Cameron, N. (1943). The development of paranoid thinking. *Psychological Review*, *50*, 219-233.

Candido, C. L. & Romney, D. M. (1990). Attributional Style in Paranoid Vs Depressed-Patients. *British Journal of Medical Psychology*, *63*, 355-363.

Cannon, T. D. & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 267-290.

Carpenter, L. & Brockington, I. F. (1980). A Study of Mental-Illness in Asians, West Indians and Africans Living in Manchester. *British Journal of Psychiatry*, 137, 201-205.

Chadwick, P. D. J., Trower, P., Juusti-Butler, T. M., & Maguire, N. (2005). Phenomenological evidence for two types of paranoia. *Psychopathology*, 38, 327-333.

Chiu, L. P. & Rimón, R. (1987). Relationship of migration to paranoid and somatoform symptoms in Chinese patients. *Psychopathology*, 20, 203-212.

Clark, D. M. (1999). Anxiety disorders: Why they persist and how to treat them. *Behaviour Research and Therapy*, 37, S5-S27.

Colbert, S. M. & Peters, E. R. (2002). Need for closure and jumping-to-conclusions in delusion-prone individuals. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 27-31.

Colbert, S. M., Peters, E. R., & Garety, P. A. (2006). Need for closure and anxiety in delusions: A longitudinal investigation in early psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1385-1396.

Coltheart, M. (2007). The 33rd Sir Frederick Bartlett Lecture - Cognitive neuropsychiatry and delusional belief. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 60, 1041-1062.

Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2007). Schizophrenia and Monothematic Delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 642-647.

Conway, C. R., Bollini, A. M., Graham, B. G., Keefe, R. S., Schiffman, S. S., & McEvoy, J. P. (2002). Sensory acuity and reasoning in delusional disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *43*, 175-178.

Cummings, J. L. (1985). Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *British Journal of Psychiatry*, *146*, 184-197.

Cummings, J. L. (1992). Psychosis in neurologic disease - neurobiology and pathogenesis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *5*, 144-150.

Cutting, J. (1990). *The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders*. Oxford, UK: Oxford University Press.

Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, *351*, 1413-1420.

Davies, M., Coltheart, M., Langdon, R., & Breen, N. (2001). Monothematic delusions: towards a two-factor account. *Philosophy, Psychiatry, and Psychology*, *15*, 133-158.

Davison, K. & Bagley, C. R. (1969). Schizophrenia-like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system: a review of the literature. *British Journal of Psychiatry*, *4*, 113-184.

De Portugal, E. & Cervilla, J. (2007). Trastorno delirante desde un punto de vista empírico. *Monografías de Psiquiatría*, *19*, 3-18.

De Portugal, E. & Cervilla, J. A. (2004). *Trastorno delirante*. Madrid: Grupo Aula Médica.

De Portugal, E., Gonzalez, N., Haro, J. M., Autonell, J., & Cervilla, J. A. (2008). A descriptive case-register study of delusional disorder. *European Psychiatry*, 23, 125-133.

De Portugal, E., Gonzalez, N., Vilaplana, M., Haro, J. M., Usall, J., & Cervilla, J. (2009). Un estudio empirico de los correlatos psicosociales y clinicos del trastorno delirante: el estudio DELIREMP. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 2, 72-82.

Díez Patricio, A. (2001). La psicogénesis del delirio en la obra y en la época de E. Kretschmer. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 21, 1495-1519.

Ellett, L., Lopes, B., & Chadwick, P. (2003). Paranoia in a non-clinical population of college students. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 425-430.

Ellis, H. D. (1994). The Role of the Right-Hemisphere in the Capgras Delusion. *Psychopathology*, 27, 177-185.

Ellis, H. D., Young, A. W., Quayle, A. H., & De Pauw, K. W. (1997). Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proceedings Biological sciences*, 264, 1085-1092.

Ettinger, L. (1959). The incidence of mental disease among refugees in Norway. *Journal of Mental Science*, 105, 326-338.

Ettinger, L. (1960). The symptomology of mental disease among refugees in Norway. *Journal of Mental Science*, 106, 947-966.

Evans, J. D., Paulsen, J. S., Harris, M. J., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1996). A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 281-286.

Fear, C., Sharp, H., & Healy, D. (1996). Cognitive processes in delusional disorders. *British Journal of Psychiatry*, *168*, 61-67.

Fear, C. F., McMonagle, T., & Healy, D. (1998). Delusional disorders: boundaries of a concept. *European Psychiatry*, *13*, 210-218.

Feinberg, T. E. & Roane, D. M. (2005). Delusional misidentification. *Psychiatric Clinics of North America*, *28*, 665-683.

Fennig, S., Naisberg-Fennig, S., & Bromet, E. (1994). Capgras syndrome with right frontal meningioma. *Harefuah*, *126*, 320-321.

Freeman, D., Dunn, G., Garety, P. A., Bebbington, P., Slater, M., Kuipers, E. et al. (2005). The psychology of persecutory ideation I: a questionnaire survey. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *193*, 302-308.

Freeman, D. & Garety, P. (1999). Worry, worry processes and dimensions of delusions: An exploratory investigation of a role for anxiety processes in the maintenance of delusional distress. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *27*, 47-62.

Freeman, D. & Garety, P. (2000). Comments on the content of persecutory delusions: Does the definition need clarification? *British Journal of Clinical Psychology*, *39*, 407-414.

Freeman, D. & Garety, P. (2003). Connecting neurosis and psychosis: The direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behaviour Research and Therapy*, *41*, 923-947.

Freeman, D. & Garety, P. (2004). *Paranoia: The psychology of Persecutory Delusions*. Hove: Psychology Press.

Freeman, D., Garety, P., Fowler, D., Kuipers, E., Dunn, G., Bebbington, P. et al. (1998). The London East Anglia randomized controlled trial of cognitive-behaviour therapy for psychosis IV: Self-esteem and persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology, 37*, 415-430.

Freeman, D., Garety, P., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine, 31*, 1293-1306.

Freeman, D., Garety, P., Kuipers, E., Colbert, S., Jolley, S., Fowler, D. et al. (2006). Delusions and decision-making style: Use of the need for closure scale. *Behaviour Research and Therapy, 44*, 1147-1158.

Freeman, D., Garety, P. A., Fowler, D., Kuipers, E., Bebbington, P. E., & Dunn, G. (2004). Why do people with delusions fail to choose more realistic explanations for their experiences? An empirical investigation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 72*, 671-680.

Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology, 41*, 331-347.

Freeman, D., Garety, P. A., McGuire, P., & Kuipers, E. (2005). Developing a theoretical understanding of therapy techniques: an illustrative analogue study. *British Journal of Clinical Psychology, 44*, 241-254.

Freeman, D., Garety, P. A., & Phillips, M. L. (2000). An examination of hypervigilance for external threat in individuals with generalized anxiety disorder and

individuals with persecutory delusions using visual scan paths. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-Human Experimental Psychology*, 53, 549-567.

Freeman, D. (2007). Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*, 27, 425-457.

Frith, C. & Done, D. J. (1986). Routes to action in reaction time tasks. *Psychological Research*, 48, 169-177.

Frith, C. & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine*, 19, 359-363.

Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: LEA.

Frith, C. D. (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychological Medicine*, 34, 385-389.

Frith, U. & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 358, 459-473.

Fujii, D. E., Ahmed, I., & Takeshita, J. (1999). Neuropsychologic implications in erotomania: two case studies. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12, 110-116.

Galbraith, N., Manktelow, K., & Morris, N. (2008). Subclinical delusional ideation and a self-reference bias in everyday reasoning. *British Journal of Psychology*, 99, 29-44.

Garety, P. A. & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38 (Pt 2), 113-154.

Garety, P. A., Freeman, D., Jolley, S., Dunn, G., Bebbington, P. E., Fowler, D. G. et al. (2005). Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *Journal of Abnormal Psychology, 114*, 373-384.

Gilleen, J. & David, A. S. (2005). The cognitive neuropsychiatry of delusions: from psychopathology to neuropsychology and back again. *Psychological Medicine, 35*, 5-12.

Golden, C. J., Moses, J. A., Jr., Zelazowski, R., Graber, B., Zatz, L. M., Horvath, T. B. et al. (1980). Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics. Measurement by the standardized Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Archives of General Psychiatry, 37*, 619-623.

Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research, 119*, 271-285.

Green, M. J. & Phillips, M. L. (2004). Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28*, 333-342.

Grover, S., Biswas, P., & Avasthi, A. (2007). Delusional disorder: Study from North India. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 61*, 462-470.

Hagen, E. H. (2008). *Nonbizarre Delusions as Strategic Deception*.

Haselton, M. G. (2007). Error Management Theory. In R.F.Baumeister & K. D. Vohs (Eds.), *Encyclopedia of social psychology* (pp. 311-312). Thousand Oaks, CA : Sage.

Haselton, M. G. & Buss, D. M. (2000). Error management theory: A new perspective on biases in cross-sex mind reading. *Journal of Personality and Social Psychology, 78*, 81-91.

Haselton, M. G. & Nettle, D. (2006). The paranoid optimist: An integrative evolutionary model of cognitive biases. *Personality and Social Psychology Review*, 10, 47-66.

Hemsley, D. R. (1994). Perceptual and cognitive abnormalities as the bases for schizophrenic symptoms. In A.S.David & J. C. Cutting (Eds.), *The neuropsychology of schizophrenia* (pp. 97-116). Hove: Erlbaum.

Herlitz, A. & Forsell, Y. (1996). Episodic memory deficit in elderly adults with suspected delusional disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 355-361.

Hsiao, M. C., Liu, C. Y., Yang, Y. Y., & Yeh, E. K. (1999). Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 673-676.

Janssen, I., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., Vollebergh, W. et al. (2003). Discrimination and delusional ideation. *British Journal of Psychiatry*, 182, 71-76.

Janssen, I., Versmissen, D., Campo, J. A., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Attribution style and psychosis: evidence for an externalizing bias in patients but not in individuals at high risk. *Psychological Medicine*, 36, 771-778.

Jibiki, I., Kagara, Y., Kishizawa, S., Kurokawa, K., Fukushima, T., Furuta, H. et al. (1994). Case-Study of Monosymptomatic Delusion of Unpleasant Body Odor with Structural Frontal Abnormality. *Neuropsychobiology*, 30, 7-10.

Johns, L. C., Cannon, M., Singleton, N., Murray, R. M., Farrell, M., Brugha, T. et al. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry*, 185, 298-305.

Joseph, A. (1986). Cotard's syndrome in a patient with coexistent Capgras's syndrome, syndrome of subjective doubles, and palinopsia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 605-696.

Joseph, A., O'Leary, D. H., & Wheeler, H. G. (1990). Bilateral atrophy of the frontal and temporal lobes in schizophrenic patients with Capgras syndrome: a case-control study using computed tomography. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 322-325.

Kaffman, M. (1981). Paranoid Disorders - the Core of Truth Behind the Delusional System. *International Journal of Family Therapy*, 3, 29-41.

Kay, D. W. K., Cooper, A. F., Garside, R. F., & Roth, M. (1976). Differentiation of Paranoid from Affective Psychoses by Patients Premorbid Characteristics. *British Journal of Psychiatry*, 129, 207-215.

Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G., & Janka, Z. (2004). No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 146-149.

Kemp, R., Chua, S., Mckenna, P., & David, A. S. (1997). Reasoning in delusions: an empirical study. *British Journal of Psychiatry*, 170, 398-405.

Kendler, K. S. (1980). The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Archives of General Psychiatry*, 37, 699-706.

Kendler, K. S. (1982). Demography of paranoid psychosis (delusional disorder): a review and comparison with schizophrenia and affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 39, 890-902.

Kinderman, P. (1994). Attention Bias, Persecutory Delusions and the Self-Concept. *British Journal of Medical Psychology*, 67, 53-66.

Kinderman, P., Kaney, S., Morley, S., & Bentall, R. P. (1992). Paranoia and the Defensive Attributional Style - Deluded and Depressed-Patients' Attributions About Their Own Attributions. *British Journal of Medical Psychology*, *65*, 371-383.

Kinderman, P., Prince, S., Waller, G., & Peters, E. (2003). Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, *42*, 1-12.

Kolle, K. (1931). *Die Primäre Verrücktheit*. Leipzig: Thieme.

Kraepelin, E. (1896). *Lehrbuch der Psychiatrie*, 5th edn. Leipzig: Barth.

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Pepple, J. R., Lyons, M. J., Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr.Bull.*, *20*, 103-119.

Kretschmer, E. (1918). *Der sensitive Beziehungswahn*. Berlin: Springer.

Krstev, H., Jackson, H., & Maude, D. (1999). An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *British Journal of Clinical Psychology*, *38*, 181-194.

Kruglanski, A. W. (1989). *Lay epistemics and human knowledge: cognitive and motivational bases*. New York: Plenum.

Kunert, H. J., Norra, C., & Hoff, P. (2007). Theories of delusional disorders - An update and review. *Psychopathology*, *40*, 191-202.

Langdon, R. & Coltheart, M. (2000). The cognitive neuropsychology of delusions. *Mind & Language*, *15*, 184-218.

Langdon, R., Corner, T., McLaren, J., Ward, P. B., & Coltheart, M. (2006). Externalizing and personalizing biases in persecutory delusions: the relationship with poor insight and theory-of-mind. *Behaviour Research and Therapy*, *44*, 699-713.

Langell, M. E., Purisch, A. D., & Golden, C. J. (1987). Neuropsychological Differences Between Paranoid and Nonparanoid Schizophrenics on the Luria-Nebraska Battery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, *9*, 88-94.

Lapcin, S., Guler, J., Ceylan, E., Maner, F., Ger, C., & Satmis, N. (2008a). Attention impairment in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*, 251.

Lapcin, S., Guler, J., Maner, F., Ceylan, E., Keskinilic, C., Satmis, N. et al. (2008b). Verbal learning and verbal memory deficits in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*, 251.

Lee, H. (2000). Attentional bias, memory bias and the self-concept in paranoia. *Psychol Med*, *9*, 77-99.

Lemert, E. M. (1962). Paranoia and the Dynamics of Exclusion. *Sociometry*, *25*, 2-20.

Lezak, M. (2004). *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. New York: The Guilford Press.

Lyon, H. M., Kaney, S., & Bentall, R. P. (1994). The Defensive Function of Persecutory Delusions Evidence from Attribution Tasks. *British Journal of Psychiatry*, *164*, 637-646.

Maier, B. (1974). Delusional thinking and perceptual disorder. *Journal of Individual Psychology*, 30, 98-113.

Maier, B. (1988). Anomalous experience and delusional thinking: the logic of explanations. In T.F.Oltmanns & B. Maier (Eds.), *Delusional beliefs* (pp. 15-33). New York: Wiley.

Maier, B. (2003). Psychopathology and delusions: reflections on methods and models. In M.F.Lenzenweger & J. M. Hooley (Eds.), *Principles of experimental psychopathology: Essays in honor of Brendan A. Maier* (pp. 9-28). Washington: American Psychological Association.

Maier, B. (2005). Delusional thinking and cognitive disorder. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 40, 136-146.

Maina, G., Albert, U., Bada, A., & Bogetto, F. (2001). Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *European Psychiatry*, 16, 222-228.

Martin, J. A. & Penn, D. L. (2001). Social cognition and subclinical paranoid ideation. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 261-265.

Martin, J. A. & Penn, D. L. (2002). Attributional style in schizophrenia: An investigation in outpatients with and without persecutory delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 131-141.

Mckay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2006). Need for closure, jumping to conclusions, and decisiveness in delusion-prone individuals. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 422-426.

McKay, R. T. & Dennett, D. C. (2009). The evolution of misbelief. *Behavioral and Brain Sciences*, 32, 493-+.

McKay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2005). Paranoia, persecutory delusions and attributional bias. *Psychiatry Research*, 136, 233-245.

McKay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2007). Models of misbelief: Integrating motivational and deficit theories of delusions. *Consciousness and Cognition*, 16, 932-941.

Melo, S. S., Taylor, J. L., & Bentall, R. P. (2006). 'Poor me' versus 'bad me' paranoia and the instability of persecutory ideation. *Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice*, 79, 271-287.

Mirowsky, J. & Ross, C. E. (1983). Paranoia and the structure of powerlessness. *American Sociological Review*, 48, 228-239.

Morimoto, K., Miyatake, R., Nakamura, M., Watanabe, T., Hirao, T., & Suwaki, H. (2002). Delusional disorder: molecular genetic evidence for dopamine psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 26, 794-801.

Moritz, S. & Lincoln, T. (2008). Kognitive Korrelate des schizophrenen Wahns. In T.T.Kirchner & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 456-467). Berlin: Springer.

Moritz, S. & Woodward, T. S. (2005). Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 193-207.

Moritz, S., Werner, R., & von Collani, G. (2006). The inferiority complex in paranoia readdressed: a study with the Implicit Association Test. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 402-415.

Mucci, A., Galderisi, S., Bucci, P., Tresca, E., Forte, A., Koenig, T. et al. (2005). Hemispheric lateralization patterns and psychotic experiences in healthy subjects. *Psychiatry Research*, *139*, 141-154.

Munro, A. (1982). Paranoia revisited. *British Journal of Psychiatry*, *158*, 593-601.

Munro, A. (1999). *Delusional disorder: Paranoia and related illnesses*. New York: Cambridge University Press.

Myin-Germeys, I. & Krabbendam, L. (2003). Continuity of psychotic symptoms in the community. *Current Opinion in Psychiatry*, *16*, 443-449.

Myin-Germeys, I., Marcelis, M., Krabbendam, L., Delespaul, P., & van, O. J. (2005). Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biological Psychiatry*, *58*, 105-110.

Nakano, S., Yamashita, F., Matsuda, H., Kodama, C., & Yamada, T. (2006). Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 16-21.

Ødegaard, Ø. (1932). Immigration and insanity. *Acta psychiatrica neurologica scandinavia.*, *Supplement 4*.

Oltmanns, T. F. (1988). Approaches to the definition and study of delusions. In T.F.Oltmanns & B. A. Maher (Eds.), *Delusional beliefs* (pp. 3-12). New York: Wiley.

Papageorgiou, P., Ventouras, E., Lykouras, L., Uzunoglu, N., & Christodoulou, G. N. (2003). Psychophysiological evidence for altered information in delusional misidentification syndromes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *27*, 365-372.

Paulman, R. G., Devous, M. D., Sr., Gregory, R. R., Herman, J. H., Jennings, L., Bonte, F. J. et al. (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry*, 27, 377-399.

Peters, E. & Garety, P. (2006). Cognitive functioning in delusions: a longitudinal analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 481-514.

Phillips, M. L. & David, A. S. (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35, 99-105.

Pia, L., Neppi-Modona, M., Ricci, R., & Berti, A. (2004). The anatomy of anosognosia for hemiplegia: a meta-analysis. *Cortex*, 40, 367-377.

Pickup, G. J. & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia. Symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, 31, 207-220.

Retterstøl, N. (1966). *Paranoid and Paranoid Psychoses*. Universitetsforlaget, Oslo.

Robins, L. N., Locke, B. Z., & Regier, D. A. (1991). An overview of psychiatric disorders in America. In L.N.Robins & D. A. Regier (Eds.), *Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study* (pp. 328-366). Macmillan.

Schulze, T. G., Ohlraun, S., Czerski, P. M., Schumacher, J., Kassem, L., Deschner, M. et al. (2005). Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2101-2108.

Serretti, A., Lattuada, E., Cusin, C., & Smeraldi, E. (1999). Factor analysis of delusional disorder symptomatology. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 143-147.

Sharp, H., Fear, C., & Healy, D. (1997). Attributional style and delusions: an investigation based on delusional content. *European Psychiatry, 12*, 1-7.

Spangenberg, K. B., Wagner, M. T., & Bachman, D. L. (1998). Neuropsychological analysis of a case of abrupt onset mirror sign following a hypotensive crisis in a patient with vascular dementia. *Neurocase, 4*, 149-154.

Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H. U., & van Os, J. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry, 188*, 527-533.

Staff, R. T., Shanks, M. F., Macintosh, L., Pestell, S. J., Gemmell, H. G., & Venneri, A. (1999). Delusions in Alzheimer's disease: SPET evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex, 35*, 549-560.

Startup, H., Freeman, D., & Garety, P. A. (2007). Persecutory delusions and catastrophic worry in psychosis: developing the understanding of delusion distress and persistence. *Behaviour Research and Therapy, 45*, 523-537.

Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Double Dissociation Between Overt and Covert Face Recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience, 7*, 425-432.

Trower, P. & Chadwick, P. (1995). Pathways to Defense of the Self - A Theory of 2 Types of Paranoia. *Clinical Psychology-Science and Practice, 2*, 263-278.

Van Dael, F., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Data gathering: Biased in psychosis? *Schizophrenia Bulletin, 32*, 341-351.

van Os, J. (2003). Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiologia e psichiatria sociale*, *12*, 242-252.

Walston, F., David, A. S., & Charlton, B. G. (1998). Sex differences in the content of persecutory delusions: A reflection of hostile threats in the ancestral environment? *Evolution and Human Behavior*, *19*, 257-260.

Walston, F., Blennerhassett, R. C., & Charlton, B. G. (2000). "Theory of mind", persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cognitive Neuropsychiatry*, *5*, 161-174.

Webster, D. M. & Kruglanski, A. W. (1994). Individual differences in need for cognitive closure. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*, 1049-1062.

Wessely, S., Buchanan, A., Reed, A., Cutting, J., Everitt, B., Garety, P. et al. (1993). Acting on Delusions .1. Prevalence. *British Journal of Psychiatry*, *163*, 69-76.

Westermeyer, J. (1989). Paranoid Symptoms and Disorders Among 100 Hmong Refugees - A Longitudinal-Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *80*, 47-59.

Winokur, G. (1977). Delusional disorder (paranoia). *Comprehensive Psychiatry*, *18*, 511-521.

Woodward, T. S., Moritz, S., Cuttler, C., & Whitman, J. C. (2006). The contribution of a cognitive bias against disconfirmatory evidence (BADE) to delusions in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*, 605-617.

Woodward, T. S., Buchy, L., Moritz, S., & Liotti, M. (2007). A Bias Against Disconfirmatory Evidence Is Associated With Delusion Proneness in a Nonclinical Sample. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 1023-1028.

Yamada, N., Nakajima, S., & Noguchi, T. (1998). Age at onset of delusional disorder is dependent on the delusional theme. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 122-124.

Young, A. W., Robertson, I. H., Hellawell, D. J., Depauw, K. W., & Pentland, B. (1992). Cotard Delusion After Brain Injury. *Psychological Medicine*, 22, 799-804.

Zalewski, C., Johnson-Selfridge, M. T., Ohriner, S., Zarrella, K., & Seltzer, J. C. (1998). A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 127-145.

Zolotova, J. & Brune, M. (2006). Persecutory delusions: reminiscence of ancestral hostile threats? *Evolution and Human Behavior*, 27, 185-192.

PEER REVIEW COPY

ANEXO 2

Neuropsychology in delusional disorder and its relationship with symptoms and psychosocial functionality

Running Title: Cognitive Function in Delusional Disorder

Enrique de Portugal ^{1,2},
Nieves González ³,
Victoria del Amo ¹,
Covadonga Martínez ¹,
Josep M. Haro ^{3,4},
Victoria Villalta ^{3,4},
Inmaculada Ibáñez ⁵,
Celso Arango ^{1,2},
Jorge A. Cervilla ^{5,6,7}

¹ Department of Psychiatry, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM Madrid, Spain.

³ Parc Sanitari Sant-Joan de Déu-SSM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain.

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM Barcelona, Spain.

⁵ Department of Psychiatry & Institute of Neurosciences, University of Granada, Spain.

⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM Granada, Spain.

⁷ Mental Health Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

Article type: Original Article (Word Count: 4402)

Corresponding Author: Prof. Jorge A. Cervilla, LMS, MSc, PhD, FRCPsych

Corresponding Author's Institution: CIBERSAM, Hospital Universitario San Cecilio, University
of Granada, Spain

E-mail: jacb@ugr.es

1 **Abstract**

2
3 **Background.** Since Kraepelin it is assumed that cognitive deficit is not relevant in delusional
4 disorder (DD). However, empirical evidence is very limited.

5 **Objectives.** To evaluate neuropsychological functioning in delusional disorder (DD) and explore
6 its influence on symptoms and functionality.

7 **Methods.** A study of 86, SCID-I-confirmed, DD patients (DSM-IV) was conducted. Patients were
8 assessed with a neuropsychological battery comprised of verbal memory, attention, working
9 memory, abstraction/flexibility, and visuospatial function measures. Psychiatric symptoms were
10 assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and analyzed using
11 symptomatic factors obtained from a principal component analysis (PCA): “Paranoid”,
12 “Cognitive”, “Schizoid”, and “Affective”. Functionality was assessed using the Global
13 Assessment of Functioning (GAF) scale. Test scores were standardized (T scores) to the
14 performance of healthy controls. Test scores 1.5 standard deviations (SD) below the norm were
15 considered “impaired”, whereas scores 1.0 SD below the norm were considered “possibly
16 impaired”.

17 **Results.** The performance in all neuropsychological domains was preserved except in working
18 memory, where scores 1.0 SD below the norm were obtained and, hence, said performance was
19 “possibly impaired”. High scores in the Cognitive and Affective symptomatic factors were
20 associated with worse and better performance in working memory, respectively; whereas the rest
21 of the symptomatic factors from the PCA were not associated with neuropsychological
22 functioning. Poorer psychosocial functionality in DD was explained by higher scores in the
23 Paranoid and Cognitive symptomatic factors and, to a lesser extent, by poor verbal memory
24 performance.

25 **Conclusions.** No major clinically significant cognitive impairment is found in DD, although low
26 performance in some domains seems a relevant phenomenon given its association with symptom
27 profile and psychosocial functioning.

28
29 **Keywords:** Paranoia; psychosis; cognition; neuropsychology; working memory

30

1 Introduction

2

3 Kraepelin (1909) defined paranoia as a chronic, systematized delusional condition with no
4 cognitive deterioration or hallucinations, unlike schizophrenia (dementia praecox). Nowadays, the
5 diagnosis established by the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental
6 Disorders (DSM-IV) for delusional disorder (DD) (American Psychiatric Association, 1994) is
7 still grounded on Kraepelin's concept of paranoia (Kendler, 1988). From these DSM-IV
8 diagnostic criteria, we can infer two clinical characteristics related to cognitive functioning, both
9 of which help to differentiate DD from schizophrenia. The first one is the lack of symptoms of
10 cognitive impairment in DD which are implicitly included in some of the items of criterion A for
11 schizophrenia (e.g. disorganization thought disorder, alogia). Secondly, altered psychosocial
12 activity is only attributable to the impact of delusional ideation, but not to cognitive impairment or
13 other symptoms. Although these DSM-IV definitions represent a step forward in the search for
14 criteria capable of differentiating DD from schizophrenia, there has been a paucity of empirical
15 corroboration of their validity, as there are very few psychopathological and neuropsychological
16 studies on DD.

17 The few neuropsychological studies of DD that have been published reveal discordant results
18 and are based on small sample sizes. A review of the literature does not enable us to establish the
19 most affected neuropsychological domains empirically or to determine whether DD presents
20 relevant neuropsychological deficits with respect to the healthy population. To the best of our
21 knowledge, the study by Lepasović *et al.* (2009) involves the largest cohort of patients with DD in
22 which neuropsychological functioning is specifically investigated using a broad battery of
23 neuropsychological tests. This study compared 30 cases of DD with healthy controls, and found
24 DD to be associated with significantly poorer attention and verbal memory performance. In
25 contrast, no significant differences were observed in visuospatial ability or executive function. On
26 the other hand, Conway *et al.* (2002) reported no significant differences in attention or verbal
27 memory after comparing 10 patients with DD to healthy controls. Hardoy *et al.* (2004) compared
28 DD patients with subjects with schizophrenia and healthy controls and reported that the 23 cases
29 of DD evaluated had significantly poorer visuospatial ability than controls and performed better in
30 comparison with the schizophrenic subjects. Regarding executive functions, Bömmer & Brüne
31 (2007) reported no significant differences in capacity for abstraction between 21 cases of DD and
32 healthy controls; that is, results consistent with the findings of Conway *et al.* (2002) and
33 Lepasović *et al.* (2009). With regard to working memory, despite the fact that previous studies in
34 schizophrenia have related this function to alterations in the social cognition involved in the
35 pathogenesis of delusion (Dickinson & Coursey, 2002; Greenwood *et al.* 2005; Bora *et al.* 2006;

1 Bentall *et al.* 2009) and to psychosocial functioning (Dickinson & Coursey, 2002; Greenwood *et al.* 2005; Bora *et al.* 2006), we were unable to find a study that specifically evaluated this function
2 in DD.
3

4 The small sample size of most published neuropsychological studies may account for the fact
5 that no research has been conducted examining the relationship between neuropsychological
6 functioning and the different clinical aspects of DD. Such an approach could help to clarify the
7 controversy surrounding pathogenesis and nosology, as well as the complicated clinical
8 management of this disease. To our knowledge, and in contrast to schizophrenia, no studies to date
9 have explored the relationship between neuropsychological functioning and the symptoms of DD.
10 It is also surprising that no studies have analyzed the influence of symptoms and neurocognition
11 on psychosocial functioning, since one of the diagnostic criteria for DD as per the DSM-IV is
12 based on this relationship. Consequently, the scarcity of neuropsychological studies in DD confers
13 special interest to the assessment of neuropsychological functioning and its relationship with the
14 clinical aspects of DD in a relatively large sample using a broad neuropsychological test battery.
15 In the current study, we hypothesized that there would be minimal cognitive impairment in DD
16 that could be associated with symptom profile and influence psychosocial functioning. Hence, the
17 aims of this study were as follows: (1) to evaluate neuropsychological functioning in DD in
18 comparison to the average for the healthy population; (2) to explore the underlying relationship
19 between neuropsychological functioning and the symptoms of DD, and (3) to determine the extent
20 to which neuropsychological dysfunction and symptoms predict psychosocial functioning in DD.
21

22 **Material and methods**

23 *Subjects*

24
25
26 A cross-sectional sample of 106 individuals with a diagnosis of DD was randomly selected from a
27 computerized case register (de Portugal *et al.* 2008) of 5 Community Mental Health Centers
28 (CMHCs) belonging to Sant Joan de Déu-Mental Health Services (SJD-MHS). SJD-MHS is a
29 state-funded institution providing comprehensive psychiatric care through both community and
30 hospital facilities and serving a population of some six-hundred thousand inhabitants in a well-
31 defined area of southern Barcelona, Spain. The inclusion criteria were: (a) a primary diagnosis of
32 DD (DSM-IV), (b) age over 18 years, (c) residence in the catchment areas of the participating
33 CMHCs, (d) at least 1 outpatient visit during the 6 months preceding the beginning of the study,
34 (e) reference psychiatrist's approval to participate in the study, and (f) patient's agreement to
35 participate. The exclusion criteria were: (a) diagnosis of mental retardation, and (b) unconfirmed

1 diagnosis of DD using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)
2 (psychosis module) (Gómez Beneyto *et al.* 1995; First *et al.* 1997). Of the initial 106 selected
3 from the database, 6 patients refused to participate in the study, 8 were not approved by their
4 reference psychiatrist, and six patients did not have a diagnosis of DD confirmed by the SCID-I
5 (three met the criteria for schizophrenia, one for schizoaffective disorder, one for psychotic
6 disorder due to medical disease, and one for psychotic disorder due to substance abuse). Eighty-
7 six patients were included in the study and completed the evaluation, thereby comprising the final
8 study sample (n = 86). All patients were provided with a complete description of the study and
9 gave their written informed consent to participate after they had been invited to do so in a letter
10 from their psychiatrist. The study was approved by the Ethics Committee of the SJD-MHS.

11 12 ***Variables and instruments***

13 14 *Diagnosis, symptoms, and functionality in DD*

15 Patients were evaluated by a master's-level clinical neuropsychologist trained in
16 neuropsychological standardized testing procedures, assessment interview techniques, and
17 administration of diagnostic, psychopathological, and function scales. The diagnosis of DD was
18 validated using the psychosis module of the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I
19 disorder, clinical version (SCID-I CV) (Gómez Beneyto *et al.* 1995; First *et al.* 1997). Patients
20 were assigned to one of seven DD DSM-IV types (persecutory, jealous, somatic, erotomaniac,
21 grandiose, mixed, and not otherwise specified). Psychopathology was assessed using the Positive
22 and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) (Kay *et al.* 1987; Peralta *et al.* 1994),
23 and global functioning was assessed using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale
24 (American Psychiatric Association, 2000). A sociodemographic and clinical questionnaire was
25 also administered.

26 27 *Neuropsychological functioning*

28 Neuropsychological functioning was appraised using a battery of tests which were classified based
29 on theoretical dimensions of neuropsychological function:

- 30 - Measures of attention (Hill *et al.* 2002) comprising the Continuous Performance Test
31 (CPTII) (Conners, 2002), the Trail Making Test part A (TMTA) (Reitan & Wolfson, 1993)
32 and the Wechsler Adult Intelligence Scale digit span subtest (WAIS-III) (Wechsler, 1999).
- 33 - Measures of learning and verbal memory consisting of the *Test de Aprendizaje Verbal*
34 *España Complutense* (TAVEC) (Benedet & Alejandre, 1998).

- 1 - Measures of working memory comprising the Semantic and Phonemic Verbal Fluency
- 2 Tasks (Benton & Hamsher, 1976) and the Trail Making Test part B (TMTB) (Reitan &
- 3 Wolfson, 1993).
- 4 - Measures of abstraction and flexibility which included the Wisconsin Card Sorting Test
- 5 (WCST-64: CV) (Heaton, 2000) and the Stroop Test (Golden, 1994).
- 6 - Measures of visuospatial ability consisting of the Wechsler Adult Intelligence Scale block
- 7 design subtest (WAIS-III) (Wechsler, 1999).

8 The summary score for abstraction/flexibility was based on studies reporting that the WCST
9 requires cognitive abilities of abstraction/problem solving and ability to shift strategies; the Stroop
10 test calls for response inhibition abilities (Friis *et al.* 2002; Bozikas *et al.* 2004). The summary
11 score for working memory includes the Verbal Fluency Tasks, deemed to be a measure of working
12 memory (Hill *et al.* 2002; Kiefer *et al.* 2002; Azuma, 2004; Bittner and Crowe, 2007), and Part B
13 of the TMT. Part B of the TMT has also been described as a measure of working memory
14 (Asarnow, 1999; Bousoño *et al.* 2004; Sánchez-Cubillo *et al.* 2009) and has been previously
15 analyzed together with verbal fluency measures (Ehmann *et al.* 2004) despite the fact that it also
16 requires the ability to shift strategies. Pre-morbid intelligence was calculated by means of the
17 Wechsler Adult Intelligence Scale vocabulary subtest (WAIS-III) (Wechsler, 1999).

18

19 **Statistics**

20

21 *Standardization of neuropsychological test scores*

22 To provide a standard measure for comparisons of neuropsychological subtests, tests were scored
23 as per the corresponding test manuals, with conversions to demographically corrected T scores.
24 The T distribution is a normal distribution with mean = 50 and standard deviation (SD) =10,
25 where SD is a measure of the spread of the sample from the mean. About 33.3% of a sample is
26 within one standard deviation of the mean, whereas about 95% of the sample is within two
27 standard deviations of the mean (Iman, 1994). Scores 1.5 SD below the norm were considered to
28 indicate “impaired cognitive performance”, and scores 1.0 SD below the norm were considered to
29 indicate “possibly impaired performance” (Heaton *et al.* 1996; Lezak, 2004). Scores for attention,
30 verbal memory, working memory, and abstraction/flexibility functions were obtained by
31 computing the mean of the tests addressing each function (Hill *et al.* 2002; Villalta *et al.* 2006).

32

33 *Factor analysis of symptoms of the PANSS*

34 As syndromes obtained by factor analysis of the PANSS are based on schizophrenia and are also
35 unstable over time (Hill *et al.* 2002), we considered it appropriate to use the factors resulting from

1 a principal component analysis (PCA) for the ratings obtained by the subjects in our sample. The
2 PCA revealed 4 principal components with eigenvalues over 1.5 that accounted for 59.4% of the
3 variance. After oblimin rotation, these components were labeled Paranoid (comprising the items
4 “delusions”, “excitation”, “lack of judgment”, “suspiciousness”, and “hostility”), Cognitive
5 (“conceptual disorganization”, “decreased speech fluency”, “motor retardation”, and “decreased
6 capacity for abstract thinking”), Schizoid (“social withdrawal”, “emotional coldness”, “unusual
7 thought content”), and Affective (“feelings of guilt”, “somatic concern”, “anxiety”, and
8 “depression”) in decreasing order of relative importance (explaining 21.3%, 14.9%, 12.1%, 11.1%
9 of total variance, respectively). The Barlett’s sphericity test proved model adequacy ($p=0.000$),
10 while a Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of 0.62 demonstrated sample adequacy.

11 12 *Statistical behavior between neuropsychological functioning, symptomatic factors, and* 13 *psychosocial functioning*

14 The sociodemographic and clinical characteristics of the sample were analyzed using descriptive
15 statistics (frequencies, mean, and standard deviation). Mann-Whitney U tests were used to analyze
16 the statistical differences in neuropsychological functioning between the group of patients with
17 presence of the persecutory subtype versus the group of patients with presence of other subtypes
18 (categorized as “absence of persecutory subtype”) and between the group of patients with presence
19 of the jealous subtype of DD versus the patients with presence of other subtypes (categorized as
20 “absence of the jealous subtype”). The remaining types (erotomaniac, grandiose, somatic, and
21 mixed) had fewer than six subjects each and did not meet the requirements for inclusion in the
22 Mann-Whitney U bi-variate analysis (Cohen, 1988; Pett, 1997). Pearson correlation coefficients
23 were computed to assess the relationship between neuropsychological functioning, symptomatic
24 factors, and psychosocial functioning. Statistical significance was set at a p value <0.05 , two-
25 tailed. SPSS (version 15.5) was used to compute the data.

26 27 *Multivariate analyses*

28 In order to explore the association between the neuropsychological domains (attention, learning
29 and verbal memory, working memory, abstraction/flexibility, and visuospatial function) and
30 symptomatic factors of DD (Paranoid, Cognitive, Schizoid and Affective), partial correlations (pr)
31 with their confidence intervals were calculated using the bootstrap method (1000 samples and a
32 confidence level of 95%). In a second analysis, linear regression models were used to explore the
33 predictive capacity of the five neuropsychological domains and four symptomatic factors in
34 relation to psychosocial functionality. Both association analyses were controlled for gender, age,
35 pre-morbid IQ, education, age at onset, years since onset, and antipsychotic dose in mg/d. The

1 linear regression models were validated by testing the assumptions of the residuals and reduced
2 using a backward method, controlling multicollinearity for a condition index below 15.

3 4 **Results**

5 6 *Sociodemographic and clinical characteristics of the sample*

7
8 Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of the sample. The mean patient
9 age was 54 years (SD = 14.4) and females accounted for 61.6% of the sample. The most common
10 marital status was married/with partner (52.3%), followed by single (24.4%). Slightly more than
11 half of the patients (53.5%) lived with their own family, while 19.8% lived alone, and 19.8% lived
12 with their parents. The mean educational level was low-average, with a mean of 7.3 school years
13 (SD = 5.1). In terms of occupational status, 47.7% of the patients received benefits (30.6% with
14 benefits for mental illness) and 29.1% were actively employed at the time of evaluation. The
15 persecutory DD subtype was the most common presentation (59.3%), followed by the jealous
16 subtype (22.1%). Lower frequencies were recorded for mixed (5.8%), erotomaniac (4.7%),
17 grandiose (4.7%), and somatic subtypes (3.5%). No cases of non-specified DD were recorded.
18 Sample characteristics are detailed at length elsewhere (de Portugal *et al.* 2009).

19 20 **TABLE 1 ABOUT HERE**

21 22 *Delusional disorder and neuropsychological functioning*

23
24 The mean scores on the five neuropsychological domains studied were all within 1.5 SD of the
25 mean for the healthy population. Working memory was the domain where the worst performance
26 was detected, with scores 1.0 SD below the norm (“possibly impaired”). Figure 1 provides a
27 summary of the mean scores of the different neuropsychological domains in DD.

28 29 **FIGURE 1 ABOUT HERE**

30 31 *Delusional disorder subtypes and neuropsychological functioning*

32
33 The jealous subtype (mean = 34.5, SD = 6.2), yielded scores for working memory 1.5 SD below
34 the mean for the healthy population. Nevertheless, a comparison of different neuropsychological
35 domains between presence/absence of persecutory and presence/absence of jealous subtype

1 revealed no significant differences. Table 2 provides the mean scores in DD subtypes and
2 significance levels for persecutory and jealous subtypes of the neuropsychological tests

3
4 **TABLE 2 ABOUT HERE**
5

6 ***Symptom Factors and neuropsychological functioning***
7

8 Table 3 presents the bivariate relationships between neuropsychological domains, symptomatic
9 factors, and psychosocial functioning. The Cognitive factor correlated negatively with verbal
10 memory ($r = -0.255, p = 0.029$), working memory ($r = -0.359, p = 0.002$), and visuospatial ability
11 ($r = -0.262, p = 0.028$). In contrast, the Affective symptomatic factor correlated positively with
12 verbal memory ($r = 0.234, p = 0.045$) and working memory ($r = 0.243, p = 0.036$).

13
14 **TABLE 3 ABOUT HERE**
15

16 The analysis of the partial correlations revealed that after adjustment for years of education and
17 antipsychotic dose in mg/d the Cognitive factor was associated with the summary score for
18 working memory (there is evidence of a causal connection, $pr = -0.317$). When the controlling
19 variables were included in the models, there was no statistical evidence of a relationship between
20 the Cognitive factor and verbal memory and visuospatial ability. On the other hand, the Affective
21 symptomatic factor was also associated only with working memory (there are no related clinical or
22 sociodemographic variables, with the result that the partial correlation coincides with the
23 univariate correlation). After including the controlling variables there was also no statistical
24 evidence of a relationship between the Affective factor and verbal memory. The analysis of the
25 partial correlations revealed no significant effect of gender, age, pre-morbid IQ, age at onset, and
26 years since onset on the correlations (Table 4).

27
28 **TABLE 4 ABOUT HERE**
29

30 ***Functionality, neuropsychological functioning, and symptoms***
31

32 Psychosocial functioning was positively correlated with the summary score for verbal memory (r
33 $= 0.414, p = 0.000$) and negatively correlated with the Paranoid symptomatic factor ($r = -0.477, p$
34 $= 0.000$) and the Cognitive symptomatic factor ($r = -0.520, p = 0.000$). Psychosocial functioning
35 was associated with other clinical variables (Table 5). Multiple regression analysis was carried out
36 to determine whether the neuropsychological domains and symptomatic factors could predict
37 psychosocial functionality in DD. The analysis revealed that after adjusting for age and gender,

1 the Paranoid and Cognitive symptomatic factors and, to a lesser extent, verbal memory account for
2 psychosocial functioning. These multivariate findings were independent of educational level, pre-
3 morbid IQ, age at onset, years since onset, and dose of antipsychotic (mg/d) (Table 5).

4
5 **TABLE 5 ABOUT HERE**
6

7 **Discussion**

8
9 Very few studies provide empirical and objective data on neuropsychological function in DD,
10 possibly due to the rarity of the disorder and the fact that many of these patients do not seek
11 psychiatric care. To the best of our knowledge, we present the largest sample of patients with DD
12 in whom a systematic study has been conducted using a large battery of neuropsychological tests.
13 Furthermore, this is the first study to describe and analyze the differences in neuropsychological
14 function in relation to symptomatic factors, as well as the first study to explore the relationship
15 between neuropsychological function and psychosocial functioning among patients with DD.
16

17 ***Delusional disorder and neuropsychological function***

18
19 Given the scant and contradictory information available on neuropsychological functioning in DD,
20 the main objective of our study was to apply a comprehensive neuropsychological battery to
21 assess neuropsychological functioning in DD compared to healthy norms, and to identify whether
22 any of the domains were impaired. One of the most important findings in our sample was that
23 patients with DD do not present scores 1.5 SD below the norm (indicative of “cognitive
24 impairment”) in any of the neuropsychological domains (attention, working memory, learning and
25 verbal memory, abstraction/flexibility, and visuospatial abilities). The relevance of this finding is
26 that it empirically validates the classic assumption of Kraepelin and the current belief reflected in
27 the DSM-IV in the sense that DD (previously known as paranoia) is not characterized by the
28 presence of relevant cognitive impairments, unlike schizophrenia. Nevertheless, working memory
29 - a multicomponent device responsible for holding and manipulating information (Baddeley,
30 2001) - was the function with the worst performance in our sample, with scores 1.0 SD below the
31 norm (indicative of “possible impairment”). To our knowledge, no study has so far evaluated
32 working memory in DD, despite the fact that in schizophrenic individuals it has been related to
33 Theory of Mind deficits (Brüne, 2003; Bora *et al.* 2007, 2008), which are alterations of social
34 cognition that have been implicated in the pathogenesis of delusional ideation in DD (Bömmers &
35 Brüne, 2006). Scores of the remaining neuropsychological domains were all within 1.0 SD of the

1 mean for the healthy population and thus considered to be “not impaired”. It is difficult to
2 compare our results with those of other neuropsychological studies of DD because such studies are
3 rare, involve very small samples, and/or are methodologically different. Consistent with our own
4 data, though, Conway *et al.* (2002) reported no significant differences in attention and verbal
5 memory after comparing 10 DD cases with healthy controls. In contrast, Leposavić *et al.* (2009)
6 observed significantly poorer performance in the attention and verbal memory domains in a series
7 of 30 patients with DD versus healthy controls. As for visuospatial ability, our findings are in line
8 with those of Leposavić *et al.* (2009), but do not coincide with those of Hardoy *et al.* (2004), who
9 observed significantly poorer performance in 23 patients with DD as compared to healthy
10 controls; however, these results must be interpreted with caution, since educational level was not
11 taken into account. On the other hand, abstraction/flexibility was preserved in our sample, a result
12 that was consistent with those of most previous studies (Bömmner & Brüne 2007; Conway *et al.*
13 2002; Leposavić *et al.* 2009), including the study with the largest sample of DD and the most
14 complete neuropsychological battery ever to have assessed neurocognitive performance in DD
15 (Leposavić *et al.* 2009). However, our results are discordant with those of Bömmner & Brüne 2006,
16 where the authors detected more perseverative errors in the WCST in a sample of 21 DD patients.
17 On analyzing neuropsychological functioning between the persecutory subtype and the rest of the
18 remaining subtypes, and the jealous subtype and the remaining rest of the subtypes, no statistical
19 differences were found. We are unable to compare this result with those of other authors, because,
20 as far as we know, to date no other studies have examined to date neurocognitive differences
21 between the different DD subtypes.

22 23 ***Symptoms and neuropsychological function***

24
25 In the bivariate analysis, the Cognitive factor was modestly negatively correlated with verbal
26 memory and visuospatial ability functioning, and strongly negatively correlated with working
27 memory. After adjusting such correlations for sociodemographic and clinical variables, only
28 working memory functioning remained strongly negatively associated to higher scores in the
29 Cognitive symptomatic factor, independently of low educational level and higher antipsychotic
30 dose, which were also associated with this factor. To our knowledge, no prior studies carried out
31 to date have explored the relationship between neuropsychological function and DD symptoms.
32 Our results only match those published for schizophrenia in which cognitive symptoms have been
33 associated with alterations in working memory (Cameron *et al.* 2002, Villalta *et al.* 2006). Unlike
34 the findings in schizophrenia studies, we observed no association between the Cognitive
35 symptomatic factor and attention (Basso *et al.* 1998; Bozikas *et al.* 2004), verbal memory

1 (Norman *et al.* 1997; Bozikas *et al.* 2004), visuospatial ability (Cameron *et al.* 2002; Bozikas *et al.*
2 2004; Longevialle-Hénin *et al.* 2005), or abstraction/flexibility functions, determined mainly in
3 the current study with the WCST (Cameron *et al.* 2002; Bozikas *et al.* 2004). Our findings suggest
4 that impairments in neuropsychological functioning in DD could be similar in some aspects to
5 those typical for schizophrenia, but that they would be less severe. Besides, they support the
6 notion that working memory is the most important neuropsychological function implicated in the
7 Cognitive/disorganization symptoms in psychosis, due to its connections with the prefrontal cortex
8 and its association with most of the neuropsychological tasks that simultaneously imply storage
9 and processing of the information (Cameron *et al.* 2002; Daban *et al.* 2003). On the other hand, we
10 also report that higher scores in the Affective symptomatic factor were independently associated to
11 better performance in working memory. This is consistent with the results found in schizophrenia
12 studies that demonstrate that affective symptoms were the psychopathological dimension
13 associated with better neuropsychological performance (Bozikas *et al.* 2004). Other relevant
14 finding of our study was that there was no association between neuropsychological functions and
15 the Paranoid symptomatic factor, which grouped together the nuclear symptoms of paranoia. This
16 is consistent with some neuropsychological studies on delusions (Rosse *et al.* 1991; Zalewski *et al.*
17 1998; Berenbaum *et al.* 2008) or on positive symptoms of schizophrenia (O'Leary *et al.* 2000;
18 Cameron *et al.* 2002; Bozikas *et al.* 2004), which suggests that neuropsychological functioning, as
19 measured by our battery, does not play a central role in the onset and maintenance of positive and
20 paranoid symptoms, thus suggesting a more complex model of pathogenesis.

22 ***Neuropsychological functioning, symptoms, and psychosocial functioning***

24 The DSM-IV specifies that alterations in psychosocial functioning – as a diagnostic criterion for
25 DD – are only due to the impact of delusional ideation or its ramifications, not to cognitive
26 impairment *per se* (American Psychiatric Association, 1994). To our knowledge, no empirical
27 studies of DD have explored the relationship between neuropsychological function, symptoms,
28 and psychosocial functioning. Thus, empirical support to this DSM-IV criterion is lacking. We
29 tested this DSM-IV assertion and found that Paranoid symptoms did, in fact, associate with poorer
30 psychosocial functioning as posited by the DSM-IV. However, and contrary to the DSM-IV, we
31 also found that Cognitive symptoms and, to a lesser extent, lower performance in verbal memory,
32 were associated with poorer psychosocial functioning. Therefore, our findings empirically
33 question the validity of the DSM-IV criterion for DD, which indicates that alterations in
34 psychosocial functioning are due solely to the impact of delusional ideation or its ramifications
35 (American Psychiatric Association, 1994), and thus challenges its usefulness in differentiating

1 between DD and other psychotic disorders, particularly schizophrenia. Indeed, our results among
2 DD patients are suggestive of a similar, yet milder pattern of cognitive symptoms and lower
3 neuropsychological performance (fundamentally as regards verbal memory) if compared to
4 schizophrenia. As it is the case in schizophrenia (Green, 1996; Addington & Addington, 1999;
5 Green *et al.* 2000; Villalta *et al.* 2006), mild cognitive impairment in DD is associated with
6 psychiatric symptom profile and determines poorer psychosocial functioning.

8 ***Limitations and implications***

10 When interpreting our results, it must be remembered that our sample is representative of DD
11 outpatients with sufficient insight as to be able to collaborate with the study, and not of all DD
12 patients. The mean number of years since onset in our patients was more than 14; therefore, results
13 might differ from those obtained for first-episode samples or for subjects with fewer years since
14 onset. Furthermore, patients who suffered an acute psychotic episode were not assessed during the
15 episode, but once clinical stability was achieved. This has a clear impact on PANSS scores and
16 positive symptoms were less prominent than we had anticipated, although this limitation might be
17 minimized by the fact that DD psychopathology is fairly persistent. Another limitation of our
18 study is its relatively small sample size, and small subtype subgroup size even though this cohort
19 represents the largest DD series ever studied in this degree of detail. However, given the low
20 prevalence of DD (< 0.1%) and the few delusional patients who seek treatment, it was particularly
21 difficult to recruit a suitably sized sample of patients with the less common DD types. We also
22 lacked a control group and our findings rely on comparisons with the expected performance of the
23 general population.

24 Our results suggest that a neuropsychological therapeutic approach could provide patients with
25 DD with functional benefits, as it does in schizophrenic patients (Hogarty *et al.* 2004), specifically
26 those patients who have demonstrated lower neuropsychological performance. Such therapy is
27 more likely to be effective if it focuses on working memory function, which shows the lowest
28 performance in our sample. Indeed, there is considerable evidence that neurocognitive therapy can
29 improve working memory (Bell *et al.* 2003). On the other hand, based on our findings verbal
30 memory in particular should be another focus in neuropsychological stimulation. One technique
31 that has demonstrated its efficacy in schizophrenic patients is errorless learning (O'Carroll *et al.*
32 1999; Mulholland *et al.* 2008); should it be applied to DD patients with lower performance on
33 verbal memory tasks, it would be reasonable to expect it to have an impact on psychosocial
34 functioning.

|

1 **Acknowledgements**

2 We would like to thank the doctors, nurses, and administrative staff of Sant Joan de Déu-Serveis
3 de Salut Mental. This study could not have been carried out without their invaluable collaboration.

4 The study was partially funded by grants from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS:
5 PI021813 and FIS PF09/01671). This is a collaborative study between several research centers
6 included in the CIBERSAM Network of the Spanish Ministry of Health.

7

8 **Declaration of Conflict of Interest**

9 None

10

11

PEER REVIEW COPY

1 **REFERENCES**

- 2 **Addington J, Addington D** (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia.
3 *Schizophrenia Bulletin*, **25**:173-182.
- 4 **American Psychiatric Association** (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*
5 *Disorders, Fourth Ed. (DSM-IV)*. APA: Washington.
- 6 **American Psychiatric Association** (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*
7 *Disorders, Fourth Ed. Text Revision (DSM-IV-TR)*. APA: Washington.
- 8 **Asarnow RF** (1999). Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic
9 puzzle. *European Child and Adolescent Psychiatry*, **8**(1):15-18.
- 10 **Azuma T** (2004). Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology*, **18**:69-
11 77.
- 12 **Baddeley AD** (2001). Is Working Memory still working? *American Psychology*, **56**:851-864.
- 13 **Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA** (1998). Neuropsychological correlates of
14 negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **31**(2-
15 3):99-111.
- 16 **Bell M, Bryson G, Wexler BE** (2003). Cognitive remediation of working memory deficits:
17 durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta*
18 *Psychiatrica Scandinavica*, **108**(2):101-109.
- 19 **Benedet MJ, Alejandre MA** (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*.
20 TEA Ediciones: Madrid.
- 21 **Bentall RP, Rowse G, Shryane N, Kinderman P, Howard R, Blackwood N, Moore R,**
22 **Corcoran R** (2009). The cognitive and affective structure of paranoid delusions: A
23 transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression.
24 *Archives of General Psychiatry*, **66**:236-247
- 25 **Benton AL, Hamsher K** (1976). *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa: Iowa
26 City, IA.

- 1 **Berenbaum H, Kerns JC, Vernon LL, Gómez JJ** (2008). Cognitive correlates of schizophrenia
2 signs and symptoms: III. Hallucinations and delusions. *Psychiatry Research*, **30**(159):163-166.
- 3 **Bittner RM, Crowe SF** (2007). The relationship between working memory, processing speed,
4 verbal comprehension and FAS performance following traumatic brain injury. *Brain Injury*,
5 **21**:709-719.
- 6 **Bömmner I, Brüne M** (2006). Social cognition in “pure” delusional disorder. *Cognitive*
7 *Neuropsychiatry*, **11**:493-503.
- 8
- 9 **Bömmner I, Brüne M** (2007). Neuropsychological aspects of delusional disorders. Characteristic
10 attributional style or cognitive deficit? *Nervenarzt*, **78**:796-801.
- 11
- 12 **Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B** (2006). Social functioning, theory
13 of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a
14 better predictor than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, **145**:95-103.
- 15
- 16 **Bora E, Sehitoğlu G, Aslier M, Atabay I, Veznedaroglu B** (2007). Theory of mind and
17 unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *European Archives*
18 *of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **257**(2):104-111.
- 19
- 20 **Bora E, Gokcen S, Kayahan B, Veznedaroglu B** (2008). Deficits of social-cognitive and social-
21 perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia. Effect of residual
22 symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **196**:95-99.
- 23 **Bousoño M, Paino M, Bascarán MT** (2004). Sistema dopaminérgico y función cognitiva. In
24 *Dopamina y Esquizofrenia* (Ed. Baca-Baldomero E and Roca M), pp. 187-198. Barcelona
- 25 **Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A** (2004). Relationship between
26 psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, **45**:392-
27 400.
- 28 **Brüne M** (2003). Theory of mind and the role of the IQ in chronic disorganized schizophrenia.
29 *Schizophrenia Research*, **60**(1):57-64.
- 30 **Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB** (2002). Working
31 memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **110**:49-61.

- 1 **Cohen J** (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd edition. Lawrence
2 Erlbaum Associates: New York.
- 3 **Conners CK** (2002). *CPT II: Continuous Performance Test II*. MHS: Canada.
- 4 **Conway CR, Bollini AM, Graham BG, Keefe RS, Schiffman SS, Mcevoy JP** (2002). Sensory
5 acuity and reasoning in delusional disorder. *Comprehensive Psychiatry*, **43**:175-178.
6
- 7 **Daban C, Amado I, Baylé F, Willard D, Bourdel MC, Loo H, Olié JP, Millet B, Krebs MO,**
8 **Poirier MF** (2003). Disorganization syndrome is correlated to working memory deficits in
9 unmedicated schizophrenic patients with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **1**
10 (61):323-334
11
- 12 **De Portugal E, González N, Haro JM, Autonell J, Cervilla JA** (2008). A descriptive case-
13 register study of delusional disorder. *European Psychiatry*, **23**:125-133.
14
- 15 **De Portugal E, González N, Vilaplana M, Haro JM, Usall J, Cervilla JA** (2009). An
16 Empirical Study of Psychosocial and Clinical Correlates of Delusional Disorder: The DELIREMP
17 Study. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, **2**:72-82.
18
- 19 **Dickinson D, Coursey RD** (2002). Independence and overlap among neurocognitive correlates of
20 community functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **56**(1-2):161-170.
- 21 **Ehmann TS, Khanbhai I, Macewan GW, Smith GN, Honer WG, Flynn S, Altman S** (2004).
22 Neuropsychological correlates of the PANSS Cognitive Factor. *Psychopathology*, **37**:253-258.
- 23 **First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW** (1997). *User's guide for the Structured*
24 *Clinical Diagnostic Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. American Psychiatric
25 Publishing: Arlington, VA.
- 26 **Friis S, Sundet K, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T** (2002). Neurocognitive dimensions
27 characterizing patients with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, **181**:s85-s90.
- 28 **Golden CJ** (1994). Stroop. *Test de Colores y Palabras*. TEA Ediciones: Madrid.
- 29 **Gómez Beneyto M** (1995). *Instrumentalización de las ideas en investigación: Curso de*
30 *doctorado en psiquiatría*. Departamento de Medicina: Facultad de Medicina, Valencia.

- 1 **Green MF** (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in
2 schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, **153**:321-330.
- 3 **Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J** (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome
4 in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, **26**:119-136.
- 5 **Greenwood KE, Landau S, Wykes T** (2005). Negative symptoms and specific cognitive
6 impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation
7 therapy. *Schizophrenia Bulletin*, **31**:910-921.
- 8 **Hardoy MC, Carta MG, Hardoy MJ, Cadeddu M, Dell’Osso L, Hugdahl K, Carpiniello B**
9 (2004). Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder.
10 *Psychiatry Research*, **127**:163-166.
- 11 **Heaton RK, Ryan L, Grant I, & Matthews GG** (1996). Demographic influences on
12 neuropsychological test performance. In *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric*
13 *disorders, 2nd edition* (Ed. I. Grant & K. Adams), pp. 141-163. Oxford University Press: New
14 York, NY.
- 15 **Heaton RK** (2000). *WCST-64:CV. Computer Version for Windows-Research Edition..*
16 Psychological Assessment Resources Inc: Odessa, FL.
- 17 **Hill SK, Ragland JD, Gur RC, Gur RE** (2002). Neuropsychological profiles delineate distinct
18 profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven
19 distribution of clinical subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **24**:765-
20 780.
- 21 **Hogarty DD, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, Kechavan M,**
22 **Cooley S, DiBarry AL, Garret A, Parepally H, Zoretich R** (2004). Cognitive enhancement
23 therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour.
24 *Archives of General Psychiatry*, **61**:866-876.
- 25 **Iman RL** (1994). *A Data Based Approach to Statistics*. Duxbury Press: Belmont.
- 26 **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA** (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for
27 schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **13**:261-276.

- 1 **Kendler KS** (1982). Demography of paranoid psychosis (delusional disorder): a review and
2 comparison with schizophrenia and affective illness. *Archives of General Psychiatry*, **39**:890-902.
3
- 4 **Kendler KS** (1988). Kraepelin and diagnostic concept of paranoia. *Comprehensive Psychiatry*,
5 **29**:4-11.
- 6 **Kiefer M, Apel A, Weisbrod M** (2002). Arithmetic fact retrieval and working memory in
7 schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **53**:219-227.
- 8 **Kraepelin E** (1909-1913). *Lehrbuch der Psychiatrie (eighth ed)*. Barth: Leipzig.
- 9 **Leposavić I, Leposavić L, Jasović-Gasić M** (2009). Neuropsychological profile of delusional
10 disorder. *Psychiatria Danubina*, **21**(2):166-173.
- 11 **Lezak MD, Howieson DB, and Loring DW** (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th Ed.).
12 Oxford University Press: Toronto, ON.
- 13 **Longevialle-Hénin R, Bourdel MC, Willard D, Lôo H, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO,**
14 **Amado I** (2005). Visuospatial context processing in untreated schizophrenic patients and relation
15 to disorganization syndrome. *Encephale*, **31**(3):323-329.
- 16 **Manschreck TC** (1996). Delusional disorder: The recognition and management of paranoia.
17 *Journal of Clinical Psychiatry*, **57**:32-38.
18
- 19 **Mulholland CC, O'Donoghue D, Meenagh C, Rushe TM** (2008). Errorless learning and
20 memory performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **159**(1-2):180-188.
- 21 **Norman RM, Malla AK, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Williamson PC, Thomas J,**
22 **Cortese L** (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *British Journal*
23 *of Psychiatry*, **170**:134-139.
- 24 **O'Carroll RE, Russell HH, Lawrie SM, Johnstone EC** (1999). Errorless learning and the
25 cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychological Medicine*,
26 **29**:105-112.
- 27 **O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC** (2000). Cognitive
28 correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia.
29 *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, **12**(1):4-15.

- 1 **Peralta VC, Cuesta MJ** (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo
2 (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología y*
3 *Psiquiatría*, **22**:171-177.
- 4 **Pett MA** (1997). *Nonparametric Statistics for Health Care Research. Statistics for Small Samples*
5 *and Unusual Distributions*. SAGE Publications: London.
- 6 **Reitan RM, Wolfson D** (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychology Battery: Theory and*
7 *Clinical Interpretation*. Neuropsychology Press: Tucson, AZ.
- 8 **Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J, Goldberg RL, Deutsch SI** (1991). Subtype diagnosis
9 in schizophrenia and its relation to neuropsychological and computerized tomography measures.
10 *Biological Psychiatry*, **30**(1):63-72.
- 11 **Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M,**
12 **Tirapu J, Barceló F** (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching,
13 working memory, inhibition/interference control and visuomotor abilities. *Journal of the*
14 *International Neuropsychological Society*, **15**:438-450.
- 15 **Villalta-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S, Haro JM, Dolz M, Usall J, Cervilla J** (2006).
16 Neurocognitive performance and negative symptoms: Are they equal in explaining disability in
17 schizophrenia outpatients? *Schizophrenia Research*, **87**:246-253.
- 18 **Wechsler DA** (1999). *WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III*. TEA
19 Ediciones: Madrid.
- 20 **Zalewski C, Johnson-Selfridge MT, Ohriner S, Zarrella K, Seltzer JC** (1998). A review of
21 neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients.
22 *Schizophrenia Bulletin*, **24**(1):127-145.

1 **TABLES**

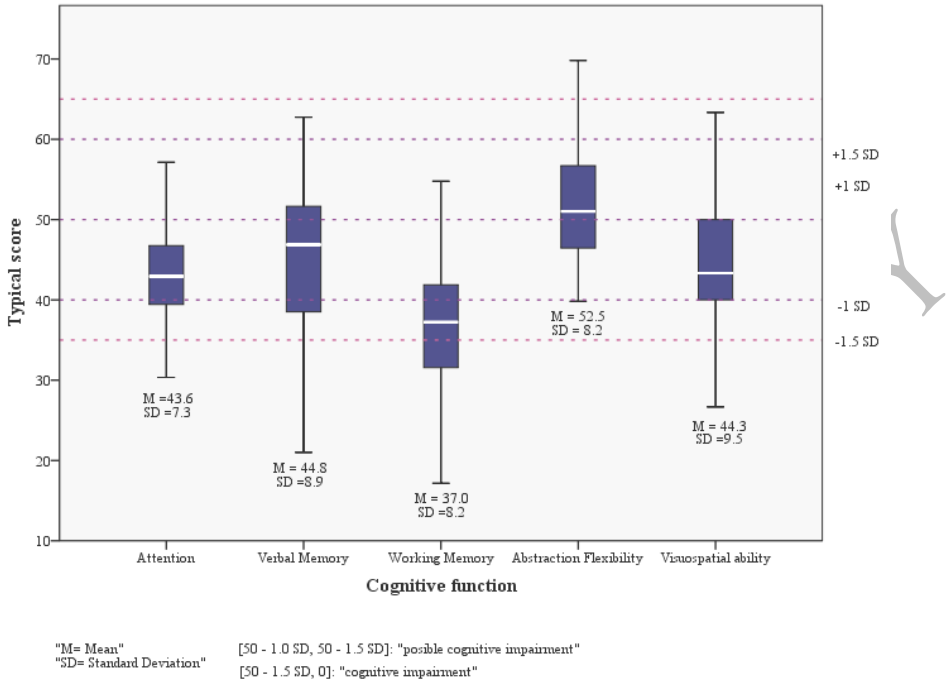
2 **Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample.

	Mean	SD	Min-Max
Age	54.0	14.4	18-83
Age at onset of DD	39.6	14.3	18-83
Age at first consultation	43.4	14.9	18-83
Years of education	7.3	5.1	0-20
Years since onset	14.6	12.2	1.0-57.3
PANSS Total	47.5	9.9	33-93
PANSS Positive	13.8	4.5	7-31
PANSS Negative	9.9	2.8	7-21
PANSS General	23.8	4.8	15-41
IQ, pre-morbid ^a	46.5	7.7	30.0-63.3
GAF	63.9	11.3	30-99
CZP equivalent dose (mg/d)	254.0	264.2	0-1440.0

3
4 **Abbreviations:** SD: Standard Deviation; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia; GAF:
5 Global Assessment of Functioning; CZP, Chlorpromazine

6 ^a Pre-morbid IQ was estimated using the Wechsler Adult Intelligence Scale Vocabulary subtest (WAIS-III) with T
7 scores
8

1 **Figure 1. Neuropsychological T-scores in the delusional disorder sample.**
2



3

PEER K

Table 2. Neuropsychological T-scores in DD subtypes and comparative analysis of neuropsychological performance regarding the presence/absence of the persecutory subtype and the presence/absence of the jealous subtype.

DELUSIONAL DISORDER (n=86)							
	Total n=86	Persecutory n=51	Jealous n=19	Erotomaniac n=4	Grandiose n=4	Somatic n=3	Mixed n=5
Attention	43.6 (7.3)	43.4 (10.5) ^{N.S.}	42.6 (8.9) ^{N.S.}	44.4 (13.0)	43.0 (2.5)	53.0 (6.1)	41.1 (5.0)
Verbal memory	44.8 (8.9)	44.6 (9.7) ^{N.S.}	43.6 (5.9) ^{N.S.}	48.4 (7.4)	40.7 (13.6)	53.1 (3.0)	46.3 (8.5)
Working memory	37.0 (8.2) [†]	37.5 (8.5) ^{†N.S.}	34.5 (6.2) ^{†N.S.}	41.4 (9.9)	33.8 (8.1) ^{††}	45.1 (9.1)	32.9 (6.2) ^{††}
Abstraction	52.5 (8.2)	52.7 (7.6) ^{N.S.}	50.3 (6.8) ^{N.S.}	59.9 (13.5)	53.7 (13.9)	53.0 (13.3)	50.6 (7.1)
Visuospatial ability	44.3 (9.5)	44.3 (9.5) ^{N.S.}	43.5 (9.1) ^{N.S.}	34.4 (13.4) [†]	50.0 (7.2)	50.0 (9.4)	48.3 (2.3)

[†] [50 - 1 SD, 50 - 1.5 SD]: “possible cognitive impairment”, ^{††} [50 - 1.5 SD, 0]: “cognitive impairment”; *p < 0.05; **p < 0.0, two-tailed; NS: “Not statistically significant differences of performance in the cognitive domain between the presence/absence of the persecutory subtype and the presence/absence of the jealous subtype”.

Table 3. Pearson's correlation coefficients between neuropsychological domains and clinical manifestations and psychosocial functioning

	Paranoid symptoms	Cognitive symptoms	Schizo symptoms	Affective symptoms	Attention	Verbal memory	Working memory	Abstraction/ flexibility	Visuospatial ability	Psychosocial functioning
Paranoid symptoms	1.000									
Cognitive symptoms	0.000	1.000								
Schizo symptoms	0.000	0.000	1.000							
Affective symptoms	0.000	0.000	0.000	1.000						
Attention	-0.042	-0.192	0.011	0.194	1.000					
Verbal memory	-0.099	-0.255*	-0.217	0.234*	0.175*	1.000				
Working memory	0.013	-0.359**	-0.123	0.243*	0.395**	0.450**	1.000			
Abstraction/flexibility	0.121	0.076	-0.014	-0.128	0.075	0.007	0.062	1.000		
Visuospatial ability	0.011	-0.262*	0.186	0.006	0.289*	0.018	0.287*	0.114	1.000	
Functioning (GAF)	-0.477**	-0.520**	-0.145	-0.001	0.059	0.414**	0.207	-0.160	0.052	1.000
Age	0.080	0.133	-0.089	-0.139	0.080	-0.030	-0.115	0.441**	0.015	-0.227*
Pre-morbid IQ	-0.027	-0.371**	0.097	0.086	0.448**	0.255*	0.474**	0.221	0.532**	0.134
Years of education	-0.017	-0.240*	0.156	-0.032	-0.017	0.026	0.323**	-0.327**	0.286	0.114
Age at onset	0.038	0.024	-0.086	-0.114	0.038	-0.098	-0.145	0.331**	0.125	-0.057
Years since onset	0.055	0.153	0.003	-0.027	0.055	0.069	0.010	0.075	-0.132	-0.218*
CZP equivalent dose (mg/d)	0.122	0.271*	0.145	0.175	-0.122	-0.133	0.031	-0.130	-0.042	-0.231*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; two-tailed.

Abbreviations: PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia; GAF: Global Assessment of Functioning; CZP, Chlorpromazine

Table 4. Relations between symptomatic factors and neuropsychological measures controlling for sociodemographic and clinical variables.

		Cognitive symptoms	Affective symptoms
Working memory	Coefficient (95% CI)	-0.03 (-0.054, -0.009)**	0.03 (0.002, 0.058)
	Correlation [†]	-0.359 (-0.519, -0.196)	
	Partial correlation [†]	-0.317 (-0.487, -0.120)	
Years of education	Coefficient (95% CI)	-0.04 (-0.080, -0.002)**	
CZP equivalent dose (mg/d)	Coefficient (95% CI)	0.29 (0.119, 0.462)**	
	Fitted R-square	0.251	0.048

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; two-tailed

95% CI = 95% confidence interval

[†]bootstrap method

Table 5. Linear regression models of functionality as a function of symptomatic factors and neuropsychological measures, after controlling for sociodemographic and clinical variables.

		Psychosocial functioning
Paranoid symptoms	Coefficient (95% CI)	-4.713 (-6.549, -2.877)**
Cognitive symptoms	Coefficient (95% CI)	-4.588 (-6.729, -2.448)**
Verbal memory	Coefficient (95% CI)	0.224 (-0.007, 0.456) [†]
Gender	Coefficient (95% CI)	-5.479 (1.216, -9.778)*
Age	Coefficient (95% CI)	-0.146 (-0.277, -0.015)**
	Fitted R-square	0.572

[†]p < 0.10; *p < 0.05; **p < 0.01; two-tailed
95% CI = 95% confidence interval

ANEXO 3

**Cognitive flexibility, memory and learning in Patients with
Delusional Disorder: a case-control study.**

INMACULADA IBANEZ-CASAS, ENRIQUE DE PORTUGAL, NIEVES GONZÁLEZ,
KATHRYN A. MCKENNEY, JOSEP M. HARO, JUDIT USALL, MIGUEL PÉREZ
GARCÍA and JORGE A. CERVILLA.

INMACULADA IBANEZ-CASAS, MSc, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Institute of Neurosciences Federico Olóriz. PSYBAM Group (CTS-628), University of Granada (Spain). ENRIQUE DE PORTUGAL, Department of Psychiatry, Hospital Gregorio Marañón, Madrid (Spain), NIEVES GONZÁLEZ, Research and Development Unit, Sant Joan de Déu-SSM, Barcelona, (Spain), KATHRYN A. MCKENNEY, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), PSYBAM Group (CTS-051) JOSEP M. HARO and JUDIT USALL, Research and Development Unit, Sant Joan de Déu-SSM, Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona (Spain) MIGUEL PÉREZ GARCÍA, PhD, Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment, University of Granada (Spain), JORGE A. CERVILLA, Department Psychiatry and Medical Psychology, University of Granada, Centro de Investigación Biomedica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Mental Health In-Patient Unit, San Cecilio University Hospital San Cecilio, Psychiatric Inpatient Unit, Granada (Spain).

Correspondence: Prof. Jorge A. Cervilla, CIBERSAM Universidad de Granada, Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Hospital Universitario San Cecilio, Avenida de Madrid s/n, 18012 Granada. E-mail: jacb@ugr.es

Background Delusional disorder has been traditionally believed to be a rare syndrome that does not evolve to cognitive deterioration.

Aims To explore cognitive flexibility, memory and learning in a large sample of patients with delusional disorder as compared to a group of healthy controls.

Methods 86 patients and 175 healthy controls were administered a battery of neuropsychological tests including Trail Making Test, Color-Word Stroop Test, Complutense Verbal Learning Test (*TAVEC*) and Wisconsin Card Sorting Test. Analyses were adjusted by gender, age, educational level and premorbid IQ.

Results Delusional disorder patients showed a significantly poorer performance in most tests demonstrating significantly poorer cognitive flexibility, memory and learning than controls. These findings held significant after taking into account gender, age, education years and premorbid IQ.

Conclusions Our results do not support the traditional notion of patients with delusional disorder being cognitively intact.

Declaration of interest: None.

Up to date, very limited evidence on executive function among delusional disorder patients exists (25). This has been traditionally justified by the allegedly low prevalence of delusional disorder and the well-known lack of insight found in these patients, making them reluctant to seek treatment and, hence, less available for research. Given that neuropsychological data are scarce for delusional disorder patients, conclusions on cognitive flexibility and memory in patients with delusions have been mainly made from research into differences between paranoid vs. non-paranoid schizophrenics (9;19;24;26;35;40). Only a handful of studies with very limited samples sizes has investigated functions such as attention, verbal and motor skills, abstraction, cognitive flexibility, verbal and sustained attention and verbal learning and memory in patients with delusional disorder (12;16;22;27;28;30). Hence, despite the acknowledged importance of cognitive processes in the manifestation of delusional disorder, very little empirical research has been done to date to clarify the neuropsychological mechanism underneath such disorder. All this results in much of the current literature on delusional disorder being anecdotal, based on a large number of very small samples, and scattered across many journals in several disciplines (34). This study aims to empirically explore executive functions such as cognitive flexibility, memory and learning in a relatively large sample of delusional disorder patients as compared with healthy controls.

METHODS

Study Design and Sample

This is a case-control study in which 429 participants were included (86 delusional disorder cases and 343 controls). Delusional disorder cases sampling is described in detail elsewhere (11). In brief, delusional disorder cases were recruited from the computerized case register of Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental (San Joan de Déu-Mental Health Services). This Mental Health Service is a state-funded institution that provides integral

psychiatric care across both community and hospital facilities, serving a population of over 600.000 inhabitants living in the south of Barcelona (Spain). Three hundred and seventy cases (370) with delusional disorder were indentified in the computerized case register. Of them, 106 patients were randomly selected for this study. Of the 106 selected patients, 6 patients refused to participate in the study, 8 were not approved by their reference psychiatrist, and six patients did not have a confirmed diagnosis of DD (three met the criteria for schizophrenia, one for schizoaffective disorder, one for psychotic disorder due to medical disease, and one for psychotic disorder due to substance abuse). Thus, the final sample for the study consisted of 86 delusional disorder cases. All of them were provided with a complete description of the study and gave their signed informed consent to participate voluntarily in the study. All cases were evaluated by a post-graduate psychology PhD student trained in the application of all instruments. The interviews and neuropsychological assessment took approximately four hours distributed in different sessions.

On the other hand, 343 controls volunteered to participate in this study and were given a complete description before they returned a signed informed consent. They were all recruited in Granada (Spain) while attending a program for unemployed people organized by the Andalusian Employment Service. All controls were evaluated by a post-graduate psychology PhD student trained in the application of all instruments. Interviews and neuropsychological assessment took approximately two hours distributed in different sessions. All controls participating in this study were first assessed with the *Mini International Neuropsychiatric Schedule* (M.I.N.I., 36) to rule out any possible psychiatric disorder. Controls fulfilling criteria for any Axis I disorder were excluded from this study (3 participants excluded).

This study was approved by the ethics committees of Sant Joan de Déu-Mental Health Service (Barcelona) and University Hospital San Cecilio (Granada).

Case Definition and Diagnosis

Case status (i.e., delusional disorder diagnosis) was established by administration of the *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I, 14). This is a semi-structured interview designed to establish DSM-IV Axis I diagnoses. The instrument is designed to be administered by a trained clinician or a trained mental health professional. The SCID-I is divided into separate modules corresponding to categories of diagnoses. Control status was defined by non-fulfillment of caseness using DSM-IV Axis I diagnostic criteria, after administering the *Mini International Neuropsychiatric Schedule (M.I.N.I.)*. This is a short structured diagnostic interview, developed jointly by psychiatrists and clinicians in the United States and Europe, for DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. It is a short but accurate structured psychiatric interview for multicenter clinical trials and epidemiology studies and can also be used as a first step in outcome tracking in non-research clinical settings.

Neuropsychological Assessments

A summary of the instruments and variables used in the present study, together with the concept measured by each variable is shown on Table 1.

Trail Making Test (TMT) (3). The TMT has been described as a visuomotor tracking task with different processing demands for each part (31). Part A requires the participant to draw a line as rapidly as possible joining consecutive numbers (1 to 25) pseudo-randomly arranged on an 8 X 11.5 inch page. In Part B, the participant draws a line alternating between consecutive numbers and letters that are also pseudorandomly arranged on a page. Before each test trial, a practice trial of six items is administered to make sure participants understand each task. The examiner corrects any participants' error, and instructions are

repeated before each test trial, according to the standard administration. All participants continue until they complete the task, and raw time scores are measured.

Color-Word Stroop test (STROOP) (18). The Color-Word Stroop Test is a useful and reliable assessment tool in psychology (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). It measures cognitive processing and dimensions such as cognitive flexibility, resistance to interference from outside stimuli and creativity. Several versions of the Stroop test exist. The Stroop task used in this study is composed of three subtasks. In each subtask, 100 stimuli are evenly distributed in a landscape oriented 8 X 11.5 inch white sheet of paper. The first subtask's stimuli consist in colour words in random order (red, blue, yellow and green) printed in black ink. In the second subtask the stimuli consist in coloured squares. In the third subtask, participants are shown colour words printed in an incongruent ink colour (e.g., the word *yellow* printed in red ink). Participants are instructed to read the words in the first task, say the colour of the square in the second, and name the ink colour of the printed words in the third, as quickly and accurately as possible in 60 seconds time. Number of words, colours and ink colours (Word & Colour) respectively are then recorded. The increase in time taken to perform the latter task compared with the two basic tasks is called interference, which is accepted as a general measure of cognitive flexibility and control (37) or executive functioning (33).

Complutense Verbal Learning Test (TAVEC), 5). The TAVEC is the Spanish version of the California Verbal Learning Test (CVLT) and is used for the evaluation of verbal memory and learning. It consists of two lists of 16 words each. The words in List A fit into four different categories (fruits, tools, garments and spices). The individual is read List A five times and is asked to repeat the list each time. List B is then presented as an interference list.

This list shares two categories with list A (fruits and spices) and has two different categories (fish types and kitchen tools). The purpose of this test is to evaluate different memory processes, such as immediate recall, learning, short and long term memory with and without semantic clues and recognition.

Computerized version of Wisconsin Card Sorting Test (WCST, 21) The WCST is generally used to measure the capacity to deduce concepts and to apply a strategy to adapt behaviour to changing conditions (31). The WCST is a widely used clinical test of cognitive flexibility and problem solving in which participants are required to match a target card with one of four key cards based on colour, form, or shape. The classification principle is unknown to the examinee and changes without prior warning, and the participant's task is to discover this rule by trying the various possibilities. The test application takes approximately twenty minutes and generates a number of psychometric scores (see Table 1).

PLEASE, INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Other Variables

Demographic factors included in this study were: a) Gender: male/female; b) Age: in years; c) Educational level: in years of schooling; and d) premorbid IQ: estimated by a Spanish version of Barona, Reynolds, & Chastian's (4) formula developed by Bilbao-Bilbao and Seisdedos (6).

Statistical analyses

First, an analysis to check whether the two groups (patients and controls) were equivalent on the main demographic variables (gender, age and educational level) was performed. Premorbid IQ was added to this initial analysis given that it is known to be a

relevant variable regarding neuropsychological tests variance. Gender differences were analyzed using Chi-square tests. The remaining demographic factors were explored using univariate ANOVA tests. Next, differences on the neuropsychological tests scores were investigated. Initially, crude univariate data analysis was performed for all the subtests comparing mean scores between delusional disorder cases and controls. Subsequently, in order to eliminate the effect of potential confusing factors, a multivariate ANCOVA analysis was performed, to adjust all previous analyses for gender, age, school years and premorbid IQ.

Initially, a level of significance of 0.05 was adopted. However, we utilized Bonferroni method to correct for multiple testing. The new level of significance was then obtained dividing 0.05 by the number of tests to correct for (22). This way, we established a p-value of 0,002 to consider a difference as statistically significant.

RESULTS

The sociodemographic data of all the groups participating in this study are shown in Table 2. Patients with delusional disorder tended systematically to be older and to have a lower educational level and a lower premorbid IQ than controls. Conversely, no statistically significant difference was found between cases and controls in gender distribution except when comparing patients and control group for TAVEC test, the latter presenting a higher percentage of women.

PLEASE, INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

Crude and adjusted (by gender, age, educational level and premorbid IQ) comparisons between cases with delusional disorder and controls in all the neuropsychological domains of cognitive flexibility and memory and learning are shown in detail on Tables 3 and 4 respectively.

With regard to instruments assessing cognitive flexibility, results on the Trail Making Test showed statistically significant differences in all the variables, both in crude and in adjusted analyses, cases being slower than controls in their responses both in part A and B of the test.

Also, the differences between cases and controls on the diverse Color-Word Stroop test scores were statistically significant in the crude analysis, except for Interference. Cases tended to name fewer words and colours, to show lower scores on the word & colour subtest and to have a lower *PC'* index (a measure of interference, as described on table 1). Such findings hold significant after adjusting for gender, age, educational level and premorbid IQ. However, scores in Interference were not statistically different between cases and controls before and after adjusting the analyses.

Finally, adjusted analyses showed statistically significant differences on all WCST variables with the initial level of significance ($p > .05$), but this disappeared for the Perseverant Responses and Perseverant Errors when the corrected level of signification was adopted ($p > .002$). Cases tended to make significantly fewer Total Errors. Similarly, the number of conceptual level responses and number of categories completed was significantly smaller in cases than that in healthy controls.

PLEASE, INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

With regard to memory and learning, statistically significant differences were also found in all the studied variables on the TAVEC, both in crude and adjusted analyses. Patients showed a poorer performance on Immediate Recall at trial 1, Immediate Recall at trial 5, Total Words, Short and Long Term Free Recall and Hits in Recognition. Additionally, patients showed higher scores on all error variables in this test, this is Intrusions, Perseverations, and False Positives in Recognition.

PLEASE, INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

DISCUSSION

Main Findings, Strengths and Limitations

To the best of our knowledge this is the first study investigating executive function in a relatively large sample of delusional disorder patients as compared to controls. We aimed to establish whether delusional disorder cases were preserved in important cognitive functions such as cognitive flexibility and memory and found that this was not the case. Our results empirically demonstrated that, for most tests used, delusional disorder cases performed worse than controls, what continued to hold true after taking into account the potential effects exerted by differences in age, educational level and premorbid IQ. The main advantage of the study is the relatively large sample of 86 rare delusional disorder cases constituting, as mentioned, the largest neuropsychological study ever reported using delusional disorder cases and controls. However, a number of limitations do exist. Given that cases come from a clinical outpatient setting, controls were obtained from a different source from that where cases were recruited. Admittedly, a degree of selection bias can be present as cases tended to differ systematically from controls in age, educational level and premorbid IQ. The differences in gender distribution among cases and controls were only statistically significant when comparing patients and controls for TAVEC test. Nonetheless, in an attempt to counteract such plausible biases, we performed multivariate analyses adjusting for all the above potential confounders.

Cognitive flexibility

As recently pointed out by Abdel-Hamid *et al.* (1), cognitive flexibility in delusional disorder patients had not been tested so far. Some authors have postulated that patients with delusional disorder are cognitively intact (25) and this disorder has indeed been traditionally described as a disorder that does not evolve to defective states (APA, 2;23). Our findings are, to our knowledge, the first solid empirical evidence demonstrating the contrary, at least on

the tested areas of cognitive flexibility, memory and learning. It must be said, though, that a few studies, using shorter samples and without the direct objective of looking into these specific cognitive functions, had previously provided some evidence in line with this (7;8;39).

First, we found that delusional disorder cases had a poorer performance in most cognitive flexibility tasks in our study. For instance, time spent in completing TMT part A was significantly higher in cases than controls, which can be interpreted as a decrease in processing speed. Cases were also slower in TMT part B, which is generally interpreted as low cognitive flexibility (29).

Besides, performance in Stroop test also reflects a failure in both these areas. Number of *Words* and of *Colours* was significantly smaller among cases, which again, is an evidence for low processing speed. Although Stroop tests have been traditionally considered a measure of focused attention and processing speed, they also assess cognitive flexibility, since they point to the ability to change attention voluntarily from one aspect of the stimulus to another (20). Cognitive flexibility in Stroop tasks is measured by Interference scores (37), which is supposed to occur when two competing tasks are carried out at the same time, as in naming colours of incongruently coloured words (word & colour subtask). Scores in Interference showed not to be statistically different between cases and controls in our sample although this could be due to the small size of the control sample. However, cases did tend to show a smaller number of colours named in the word & colour task, which points to the existence of an impairment in cognitive flexibility.

Finally, WCST has classically been one of the preferred tests to measure cognitive flexibility. Delusional disorder cases scored more errors than controls on most WCST variables but, unexpectedly, cases showed better scores (fewer errors) on Total Errors.

Previous findings in patients with delusional disorder (8) and other psychotic patients (e.g. 32) made it reasonable to expect higher scores on this variable in our cases. Nevertheless, our dissimilar findings might be explained by the hyperattentiveness consistently found in delusional disorder patients (13). This high vigilance together with the motivational need to avoid harm (errors) could be a plausible explanation for these results, and would give support to theories based on perception and motivation deficits in delusional disorder. On the other hand, cases achieved a smaller number of Conceptual Level Responses and completed a lower number of Categories. Given that number of categories completed is particularly considered to be a sensitive marker of cognitive flexibility, our interpretation of these findings is that they provide strong evidence of an impairment in cognitive flexibility in patients with delusional disorder.

Memory and learning

With respect to memory and learning, which were both explored with the TAVEC test, scores on Immediate Recall in Trial 1 have been related with working memory span. Our results showed that delusional disorder cases in our sample scored significantly below controls in this task, indicating a reduced working memory span. This impairment in working memory might make it difficult to manage information and interact with the social environment. Besides, low scores in Immediate Recall in Trial 5 and Total Words lead to the conclusion that delusional disorder cases also have difficulties in learning new information. Moreover, when we compared immediate and delayed free recall (Short Term and Long Term Free Recall) with Recognition, we found higher scores on the latter, which is a characteristic pattern of retrieval memory impairment. Surprisingly, cases and controls did not differ in perseverations what, again, might point to the hypervigilance traits found in patients with delusional disorder. Besides, cases scored higher than controls on False

Positives in the Recognition task suggesting that these patients could be highly motivated to avoid harm (i.e., errors)(1). However, this increased number of false positives was not associated with a higher score in Recognition Hit, an indication of a general impairment in long term memory plus a bias toward making up for their deficit via false positives recognition.

In summary, delusional disorder patients showed a poorer performance on all memory tasks, including immediate, short and long term memory, which could counterargue Garety & Freeman's (17) assumption that delusional disorder patients' Jumping to Conclusions (JTC) bias is not a consequence of a memory deficit. We suggest that future research should address the role of memory deficits in this and other cognitive biases of psychoses.

Concluding remarks

In the absence of better empirical evidence, we demonstrated that executive functions such as cognitive flexibility, memory and learning in delusional disorder cases is clearly poorer than that in controls. This is true with the exception of some areas on which cases seem to perform better than controls, possibly indicating hypervigilance to some selectively abstracted stimuli as has been suggested recently (15). Our results, though, are not in line with the traditional notion of cognitive preservation in delusional disorder patients. On the contrary, if compared with studies on schizophrenia, executive function in delusional disorder might well be half-way between that in patients with schizophrenia and controls (38). Furthermore, this is supported by the clinical observation that delusional disorder patients have an intermediate degree of global functioning and severity (10). The above conclusions would need to be confirmed or refuted by future studies using even larger samples of patients with delusional disorder and a more sophisticated design of control selection and/or by

studies directly comparing executive function in delusional disorder with both patients with schizophrenia and healthy controls.

Authorship credit.

JAC designed and supervised all phases of the study. JAC, EP and MPG obtained funding for the study. DD cases were identified and assessed by EP and JAC. NG and IIC assessed cases and controls cognitively. Data analysis and interpretation was performed by IIC, MPG and JAC. The initial draft of the manuscript was elaborated by IIC, and KAM provided a critical revision of the content and style. IIC, EP, NG, KAM, JMH, JU, MPG, VDA and JAC reviewed and approved the final version of this manuscript.

Funding

The study was partially funded by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI021813 and FIS PF09/01671), and by Proyecto de Excelencia Consejería de Innovación de la Junta de Andalucía (CTS 1686). This is a collaborative study of several research centres (Universidad de Granada and Sant Joan de Deu-SSM) included in the CIBERSAM Network of the Spanish Ministry of Health.

Acknowledgements

We thank all the staff and patients at Sant Joan de Deu Serveis de Salut Mental (Barcelona) and all controls from Unemployment Offices for their help and time in completing the different tasks leading to completing this study.

Reference List

1. Abdel-Hamid, M, Brune, M. Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2008; **10**: 229-34.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR)*. 2000.
3. Army Individual Test Battery. *Manual of directions and scoring*. War Department, Adjutant General's Office, 1944.
4. Barona, A, Reynolds, CR, Chastian, RA. Demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *J Clin Neuropsychol* 1984; **8**: 169-73.
5. Benedet, MJ, Alejandre, MA. *Manual del Test de Aprendizaje Verbal España Comlutense (TAVEC)*. Ediciones TEA, 1998.
6. Bilbao-Bilbao, A, Seisdedos, N. Eficacia de una fórmula de estimación de la inteligencia premórbida en población española. *Rev Neurol* 2004; **38**: 431-34.
7. Bommer, I, Brune, M. Social cognition in "pure" delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry* 2006; **11**: 493-503.
8. Bommer, I, Brune, M. Neuropsychological aspects of delusional disorders. Characteristic attributional style or cognitive deficit? *Nervenarzt* 2007; **78**: 796-801.
9. Bornstein, RA, Nasrallah, HA, Olson, SC, Coffman, JA, Torello, M, Schwarzkopf, SB. Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Res* 1990; **31**: 15-24.
10. Cervilla, J, De Portugal, E, Gonzalez, N, Villalta-Gil, V, Vilaplana, M, Dolz, M, Ochoa, S, Usall, J, Haro, JM. The paraspectrum study: searching for a valid paranoid psychotic phenotype. *Eur Psychiat* 2007; **22**: S56-S57.
11. De Portugal, E, Gonzalez, N, Vilaplana, M, Haro, JM, Usall, J, Cervilla, J. Un estudio empirico de los correlatos psicosociales y clinicos del trastorno delirante: el estudio DELIREMP. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; **2**: 72-82.
12. Evans, JD, Paulsen, JS, Harris, MJ, Heaton, RK, Jeste, DV. A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; **8**: 281-86.
13. Fear, C, Sharp, H, Healy, D. Cognitive processes in delusional disorders. *Br J Psychiatry* 1996; **168**: 61-67.
14. First, MB, Spitzer, RL, Gibbon, M, Williams, JBW. *Version Española de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV*. Masson, 2001.

15. Freeman, D, Gittins, M, Pugh, K, Antley, A, Slater, M, Dunn, G. What makes one person paranoid and another person anxious? The differential prediction of social anxiety and persecutory ideation in an experimental situation. *Psychol Med* 2008; **38**: 1121-32.
16. Fujii, DE, Ahmed, I, Takeshita, J. Neuropsychologic implications in erotomania: two case studies. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; **12**: 110-116.
17. Garety, P, Freeman, D. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *Br J Clin Psychol* 1999; **38**: 113-54.
18. Golden, C. *Stroop Test de Colores y Palabras. Manual*. Publicaciones de psicología aplicada., 1994.
19. Golden, CJ, Moses, JA, Jr., Zelazowski, R, Graber, B, Zatz, LM, Horvath, TB, Berger, PA. Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics. Measurement by the standardized Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Arch Gen Psychiatry* 1980; **37**: 619-23.
20. Groth-Marnat, G Introduction to neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment in clinical practice* (ed Gary Groth-Marnat), Wiley, 2000.
21. Heaton, RK. *WCST-64:CV Computer Version for Windows Research Edition*. Psychological Assessment Resources., 2000.
22. Jibiki, I, Kagara, Y, Kishizawa, S, Kurokawa, K, Fukushima, T, Furuta, H, Yamaguchi, N. Case-Study of Monosymptomatic Delusion of Unpleasant Body Odor with Structural Frontal Abnormality. *Neuropsychobiology* 1994; **30**: 7-10.
23. Kraepelin, E. *Lehrbuch der Psychiatrie, 5th edn*. Barth, 1896.
24. Kremen, WS, Seidman, LJ, Goldstein, JM, Faraone, SV, Tsuang, MT. Systematized delusions and neuropsychological function in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; **12**: 223-36.
25. Kunert, HJ, Norra, C, Hoff, P. Theories of delusional disorders - An update and review. *Psychopathology* 2007; **40**: 191-202.
26. Langell, ME, Purisch, AD, Golden, CJ. Neuropsychological Differences Between Paranoid and Nonparanoid Schizophrenics on the Luria-Nebraska Battery. *Int J Clin Neuropsych* 1987; **9**: 88-94.
27. Lapcin, S, Guler, J, Ceylan, E, Maner, F, Ger, C, Satmis, N. Attention impairment in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; **11**: 251.
28. Lapcin, S, Guler, J, Maner, F, Ceylan, E, Keskinilic, C, Satmis, N, Ergen, N. Verbal learning and verbal memory deficits in patients with paranoid schizophrenia and delusional disorder: A controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; **11**: 251.

29. Larrabee, GJ, Curtiss, G. Construct validity of various verbal and visual memory tests. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; **17**: 536-47.
30. Leposavic, I, Leposavic, L, Jasovic-Gasic, M. Neuropsychological Profile of Delusional Disorder. *Psychiatria Danubina* 2009; **21**: 166-73.
31. Lezak, M. *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. The Guilford Press., 2004.
32. Mazurek, I, Bartyzel, M, Loza, B, Mosiolek, A, Opielak, G. P.2.142 Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: Prefrontal fast oscillations and WCST in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; **14**: S295.
33. Moering, RG, Schinka, JA, Mortimer, JA, Graves, AB. Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; **19**: 61-71.
34. Munro, A. *Delusional disorder: Paranoia and related illnesses*. Cambridge University Press, 1999.
35. Paulman, RG, Devous, MD, Sr., Gregory, RR, Herman, JH, Jennings, L, Bonte, FJ, Nasrallah, HA, Raese, JD. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 1990; **27**: 377-99.
36. Sheehan, DV, Lecrubier, Y, Sheehan, KH, Amorim, P, Janavs, J, Weiller, E, Hergueta, T, Baker, R, Dunbar, GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatr* 1998; **59**: 22-33.
37. Uttl, B, Graf, P. Color-word stroop test performance across the adult life span. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; **19**: 405-20.
38. Villalta-Gil, V, Vilaplana, M, Ochoa, S, Haro, JM, Dolz, M, Usall, J, Cervilla, J. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res* 2006; **87**: 246-53.
39. Walston, F, Blennerhassett, RC, Charlton, BG. "Theory of mind", persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cognitive Neuropsychiatry* 2000; **5**: 161-74.
40. Zalewski, C, Johnson-Selfridge, MT, Ohriner, S, Zarrella, K, Seltzer, JC. A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998; **24**: 127-45.

Table 1. *Neuropsychological Assessment: test variables and aspects measured.*

COGNITIVE FLEXIBILITY	
Trail Making Test (TMT)	
Part A	Simple processing speed Visual scanning, visual perceptual ability and motor speed.
Part B	Complex processing speed Cognitive Flexibility Visual scanning, selective attention and conceptual reasoning.
Color-Word Stroop Test (STROOP)	
Words	Simple processing speed
Colors	Simple processing speed
Words & Colors	Focused / Selective Attention
PC'	Index relating Interference
Interference	Cognitive flexibility, creativity, reaction to
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	
Total Errors	Cognitive flexibility
Perseverant Responses	Cognitive flexibility
Perseverant Errors	Cognitive flexibility
Non-Perseverant Errors	Problem Solving
Conceptual Level Responses	Conceptual thinking
Completed Categories	Cognitive flexibility
MEMORY AND LEARNING	
TAVEC Test	
Immediate Recall in Trial 1	Immediate Memory, Working Memory Span
Immediate Recall in Trial 5	Learning and Memory
Total Words (all trials)	Immediate Memory span
Short Term Free Recall.	Short term memory Working memory
Long Term Free Recall.	Long term memory
Perseverations.	Errors in memory
Intrusions in Free Recall	Errors in memory
Hits in Recognition.	Long Term recognition memory.
False Positives in Recognition.	Errors in memory

Table 2. Sociodemographic data and between groups comparisons.

Factor	Patients (n=86)	Control Group for Trail Making Test (n=336)			Control Group for Color-Word Stroop Test (n=75)			Control Group for Wisconsin Card Sorting Test (n=31)			Control Group for TAVEC Test (n=267)		
Gender <i>No. Women</i> (%)	53 (61.6)	178 (53.0)	Chi-square Asintotic Sig. (bilateral) .492		37 (49.3)	Chi-square Asintotic Sig. (bilateral) .152		24 (77)	Chi-square Asintotic Sig. (bilateral) .112		122 (45.7)	Chi-square Asintotic Sig. (bilateral) .010*	
	\bar{X} (SD)	\bar{X} (SD)	F	p	\bar{X} (SD)	F	p	\bar{X} (SD)	F	p	\bar{X} (SD)	F	p
Age (Years)	53.97 (14.43)	34.90 (11.11)	163.30	<.05*	25.97 (3.84)	265.44	<.05*	30.58 (10.57)	68.03	<.05*	37.86 (11.42)	112.99	<.05*
Educational Level (Years)	8.77 (5.09)	12.18 (4.21)	37.50	<.05*	13.00 (4.11)	33.02	<.05*	14.29 (4.07)	29.56	<.05*	11.77 (4.38)	28.15	<.05*
Premorbid IQ	115.00 (14.13)	118.11 (13.10)	4.74	.30*	108.07 (20.28)	6.41	.012*	121.38 (12.59)	4.88	.029*	117.61 (13.21)	2.85	.04*

Table 3. Neuropsychological Tests Scores and comparisons between Delusional Disorder Patients and Controls in Cognitive Flexibility.

TMT	Patients	Controls	Crude Analysis		Adjusted Model	
	(n=86)	(n= 336)			(by gender, age, educational level and premorbid IQ)	
	\bar{X} (SD)	\bar{X} (SD)	F	p	F	p
Part A (secs.)	105.33 (71.26)	38.44 (16.06)	234.08	<.002*	71.55	<.002*
Part B (secs.)	255.75 (237.98)	87.45 (42.10)	150.56	<.002*	64.08	<.002*
STROOP	(n=86)	(n=75)				
Words	78.46 (22.60)	98.63 (5.45)	56.00	<.002*	21.78	<.002*
Colors	54.14 (16.86)	75.97 (11.09)	84.35	<.002*	35.87	<.002*
Words & Colors	34.05 (12.50)	46.91 (11.57)	39.88	<.002*	14.49	<.002*
PC'	31.89 (9.30)	42.71 (4.01)	85.80	<.002*	38.79	<.002*
Interference	2.27 (8.50)	4.18 (9.99)	1.47	.228	2.11	.068
WCST	(n=86)	(n=31)				
Total Errors	28.65 (11.17)	35.84 (20.04)	5.23	.024*	7.59	<.002*
Perseverant Responses	16.63 (11.44)	19.81 (10.64)	1.71	.194	3.13	.012
Perseverant Errors	14.16 (8.62)	17.97 (9.25)	3.96	.049	3.63	.005
Non-Perseverant Errors	14.49 (9.04)	17.87 (11.65)	2.48	.119	4.53	.001*
Conceptual Level Responses	26.52 (15.38)	63.23 (15.98)	119.51	<.002*	38.78	<.002*
Completed Categories	1.68 (1.4)	4.61 (1.85)	70.60	<.002*	26.16	<.002*

* Level of significance $p=.002$ after Bonferroni correction.

Table 4. Neuropsychological Tests Scores and comparisons between Delusional Disorder Patients and Controls in Memory and Learning.

TAVEC (Standardized Scores)	Patients (n=86)	Controls (n= 100)	Crude Analysis		Adjusted Model (by gender, age, educational level and premorbid IQ)	
	\bar{X} (SD)	\bar{X} (SD)	F	p	F	p
Immediate Recall Trial 1	4.77 (2.13)	6.47 (2.04)	39.39	<.002*	25.63	<.002*
Immediate Recall Trial 5	10.24 (3.26)	12.79 (2.77)	45.15	<.002*	21.69	<.002*
Total Words	41.31 (12.97)	53.06 (9.31)	76.70	<.002*	51.54	<.002*
Short Term Free Recall	8.15 (3.76)	11.65 (2.79)	77.45	<.002*	40.30	<.002*
Long Term Free Recall	8.68 (3.81)	12.19 (2.78)	77.51	<.002*	41.95	<.002*
Persever.	7.95 (6.20)	5.69(4.89)	10.85	.001*	4.88	<.002*
Intrusions in Free Recall	4.96 (4.38)	3.13 (3.18)	16.09	<.002*	6.57	<.002*
Hits in Recognition	13.38 (2.67)	15.12 (1.16)	67.95	<.002*	18.12	<.002*
False Positives in Recognition	3.30 (3.83)	1.42 (3.16)	18.46	<.002*	9.84	<.002*

ANEXO 4

FULL TITLE: The Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS): preliminary results of the validation study for the Spanish population.

SHORT TITLE: Spanish validation of GPTS

AUTHORS: Inmaculada Ibanez-Casas^{1,2,5,*}, Pedro Femia Marzo^{4,5}, Kathryn McKenney^{1,2,5}, Jorge A. Cervilla^{1,2,3,4,5}

¹ Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigacion en Red de Salud Mental, CIBERSAM (CIB07/09/0036).

² PSYBAM Group (CTS-628) Biologic & Environmental Psychiatry Research Group, University of Granada (Spain).

³ Department of Psychiatry, Medicine Faculty, University of Granada, Spain..

⁴ Department of Biostatistics, Medicine Faculty, University of Granada, Spain.

⁵ University of Granada (Spain).

* Correspondence concerning this work should be addressed to Inmaculada Ibanez-Casas. Biomedical Research Centre, Lab. 102. Avda. del Conocimiento S/N. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. 18100- Armilla – Granada (Spain). Tel. 958 241 536. E-mail: iibanez@ugr.es.

Word count: 3.516 words

ABSTRACT

The Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS) were developed as an easy and self-administered tool to assess both reference and persecutory ideas across a continuum of severity. This tool can be used both in clinical and healthy populations. It also holds very robust psychometric properties in its original version. There is no such instrument in Spanish, so translation, adaptation and validation of GPTS in a Spanish sample are justified. To do so, a Spanish version of the instrument (GPTS-E) was developed via a back-translation procedure. A total of 191 participants (clinical and non-clinical) filled in this translated instrument. Results showed that total and subscales scores in the clinical group were significantly higher than those in the non-clinical sample, indicating good criterion validity. The new scales showed very high reliability and validity estimates. Exploratory factor analysis indicated an internal structure composed by three factors. Predictive validity was investigated using a logistic regression model. A cut-off point was developed, providing 97.35% specificity and 65% sensitivity. These preliminary data show that GPTS-E is a valid and reliable tool to assess paranoid ideation in the Spanish population. Implications for the use of this scale are discussed as well as guidelines for further research.

KEYWORDS: paranoid thoughts, adaptation, validation, reliability, validity, factor analysis.

BACKGROUND

Delusions are key symptoms in a wide range of conditions, both psychiatric (schizophrenia and other psychoses, depression, bipolar disorder, post traumatic stress disorder) and organic (dementia, epilepsy, Huntington's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis and traumatic brain injury). But most interestingly, delusions are also evident in a high percentage of the general healthy population (Freeman, 2007). This has been interpreted as an evidence for the existence of a continuum in the severity of these symptoms between healthy and clinical populations (van Os, 2003). However, until the creation of the Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS), there was no multi-dimensional measure of paranoid ideas for use across this general population-psychopathology continuum.

The GPTS was developed to fulfil a need for a tool that was adapted to the current definition of paranoia (Freeman et al., 2000), capable to assess delusional content and severity in a dimensional way, valid and reliable for the assessment of both clinical and general populations, and precise enough to detect subtle clinical change (Green et al., 2008). This instrument was developed as an easy and self-administered tool to assess both reference and persecutory ideas and the hierarchical relationship between them, taking into account the three severity dimensions of delusions (preoccupation, conviction and distress).

The GPTS is composed of a total of 32 items, each rated on a 5-point Likert scale, and organised in two 16-item scales. Scale A assesses social reference ideation and Scale B assesses persecutory thoughts. Each scale can be administered individually or a total score can be calculated by the addition of both subscales. Scores in each scale range from 16 to 80 points, the higher scores reflecting a higher level of paranoid thinking.

The testing of the psychometric properties on the original validation sample showed adequate internal consistency reliability with Cronbach's α values ranging from .68 to .95, in total scores, in both subscales and in the three dimensions assessed. Test-retest reliability showed highly significant intra-class correlation coefficients (.88 for Scale A, 0.81 for Scale B, and 0.87 for the total scale). On the other hand, concurrent

reliability analysis showed moderate but significant correlations between scores on the GPTS and scores on Paranoia Scale (PS, Fenigstein et al., 1992) and Peters et al. Delusions Inventory (PDI, Peters et al., 1999), with Spearman's ρ values between .71 and .81 for the former, and between .39 and .43 for the latter. Individuals in the clinical sample scored significantly higher than non-clinical participants in the total scale, the subscales, and in the dimensions of conviction, preoccupation and distress, confirming the criterion validity of the scales. The instrument also showed good sensitivity to clinical change and adequate discriminant validity. Based on the original validation data using ROC-Analysis, a cut-off on the GPTS total score of 68 gives 90% specificity (true negatives) and 88% sensitivity (true positives).

In sum, the validation process showed that GPTS is a fast and easy to administer tool to assess delusional thoughts from a multidimensional viewpoint across a continuum of severity, both in clinical and healthy populations, sensitive to clinical change, and with very robust psychometric properties. Besides, the existence of two different scales for reference and persecutory ideas makes it possible to assess delusional thoughts both in a comprehensive and in a flexible way (Green et al., 2008). Nowadays there is no such instrument in Spanish, so translation, adaptation and validation of GPTS in a Spanish sample are justified.

This instrument has not yet been translated into any other language. This may be due to its recent publication. However, in its original version in English, it has been applied in a large number of studies (Fornells-Ambrojo et al., 2008; Foster et al., 2010; Freeman et al., 2008; Freeman et al., 2009a; Freeman et al., 2009b; i.e., Freeman et al., 2010).

The present work sets out as the first phase of a subsequent instrumental study (Carretero-Dios et al., 2007; Montero et al., 2007). The aims of this work are: a) to develop a Spanish version of GPTS for its use in Spain (GPTS-E); b) to provide results on the influence of sociodemographic factors such as sex, age and educational level on scores of GPTS-E in a Spanish sample; and c) to analyze the psychometric properties of the new instrument in this sample (reliability, validity, exploratory factor analysis and predictive power).

METHODS

Translation and Back-translation

To obtain a Spanish version of GPTS, the method of translation and back-translation was adopted. This process yields a more precise translation than those based in a single bilingual individual translating from the original to the target language (Brislin ,1970) (Brislin ,1980). According to this, a bilingual translator transformed the original English GPTS into Spanish. To increase the quality of the translated instrument (Brislin ,1980) this translator was familiar with both the content of the instrument and the target population sample (educational level, age, culture, etc...). Besides, the translator received explicit information about the use and objectives of the final instrument. Given that the original version in English was already validated and it was not possible to include any change in it, formal decentering techniques (both source and target language versions contributing to the final instrument and both open to revision) could not be employed. Instead, semi-formal decentering methods were used. This way, the translator was given explicit instructions of translating the text as accurately as possible, but at the same time using common Spanish equivalents for all words and phrases. With this method, we obtained an initial Spanish version that was tested in a prior pilot study using 20 undergraduate students. This pilot studies have shown to be significant when looking for an accurate and usable translation (Prieto ,1992). This procedure let us see some difficulties with the Spanish version that were then corrected. This modified Spanish version was then translated into English (back-translation) by a different and independent bilingual translator. This translator was also familiar with the content and target population of the instrument. Then, this back-translated version was submitted to the original author who, after some considerations, gave her approval. The Spanish version of GPTS (now called GPTS-E) used in the present study was the result of this translation and back translation process (copies provided by corresponding author upon request).

Participants

A total of 191 individuals took part in the present study, included in two groups: clinical and non-clinical (healthy).

The clinical sample was constituted by 40 psychiatric inpatients with marked and current delusional symptoms. All participants in this group were recruited and

assessed in the Mental Health Hospitalization Unit at the University Hospital “San Cecilio” (Granada, Spain). To avoid a reference bias, all consecutive patients admitted in this unit from June to September 2010 and fulfilling the symptom criterion were invited to participate in the study. The presence of manifest delusions in these patients was confirmed by their consultant psychiatrist. Of the clinical sample, 21 (52.5%) were men and their age ranged from 23 to 78 years ($M = 42.25$; $SD = 12.37$). With regard to educational level, 7.5% of the sample had an incomplete primary level, 55.0% had completed the primary level, 20.0% had a secondary level, 12.5% had vocational school level and 5% had a 3-year University Degree level. None of the participants in this group had a 5-year University Degree level.

All participants in the non-clinical group ($n=151$) were recruited in Granada (Spain) while attending a program for unemployed people organized by the Andalusian Employment Service. The non-clinical status was confirmed by the administration, as a screening tool, of the *Mini International Neuropsychiatric Schedule* (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998). Participants fulfilling criteria for any Axis I disorder were excluded from this group (3 participants excluded). Of the non-clinical sample, 60 (39.7%) were men. Their age ranged from 18 to 69 years ($\bar{x} = 39.26$; $SD= 11.16$). Regarding educational level, 7.9% of the sample had an incomplete primary level, 32.5% had completed primary level, 12.6% had a secondary level, 23.8% had a vocational school level, 10.6% had a 3-year University Degree level and 12.6% had a 5-year University Degree level.

Assessments

After signing a written informed consent, all participants were assessed with the following instruments:

- *Mini International Neuropsychiatric Schedule* (M.I.N.I., Sheenan et al., 1998) is a structured diagnostic interview for DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. It is a short but accurate tool for multicenter clinical trials and epidemiology studies.
- Sociodemographic questionnaire. Sex, age, educational level and other sociodemographic data were collected with this questionnaire.
- Peters et al. Delusions Inventory, Spanish version (Lopez-Ilundain et al., 2006). This instrument was designed as a self evaluation tool to assess

delusional experiences in the general population. It consists of 21 dichotomic items. In case of a positive answer, three subscales assessing conviction, preoccupation and distress related to the item content are presented. These subscales are scored in a 5-points Likert scale. This instrument was included, in line with the original validation process, to analyze concurrent validity with GPTS-E.

- Spanish version of Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS-E). This translated version kept the original version's format, as described above.

Statistical Analysis

Initial analysis included the description of sample's sociodemographics and the testing of groups' homogeneity in variables such as sex distribution, age and educational level. Then, associations between GPTS-E scores and these sociodemographic factors were studied. Besides, GPTS-E scoring in clinical and non-clinical group was analysed. Finally, psychometric properties were investigated, obtaining internal consistency coefficients and validity estimates. Exploratory factor analyses were then conducted and predictive validity explored via ROC analysis. PASW Statistics v. 18 (SPSS Inc.) was used for all these analyses.

RESULTS

Groups' homogeneity.

Table 1 shows the results in the main sociodemographic variables. Despite the fact that there were slight differences in the percentages of men and women in both groups, the difference in gender distribution between the clinical and the non-clinical group was statistically non-significant ($P=.155$). No significant differences in age were found between the groups ($F=1.74$, $P=.160$). In both the clinical and the non-clinical group mean age is around 40 years and age ranges from around 20 to around 70 years old. However, the groups were not equivalent with regard to educational level ($U=2123.00$, $P=.003$). In the control group, up to a 23.18% of the individuals had a university level, while in the clinical group, only 5% had achieved such a high level of education.

Table 1. Sociodemographic descriptives.

	Non-Clinical Group		Clinical Group		Sig.
	n (%)		n (%)		
Gender	Men	60 (39.7%)	21(52.5%)		P=.155
	Women	91(60.3%)	19 (47.5%)		
Age		Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
	Men	41.2 (11.78)	21-69	47.7 (13.36)	23-78
	Women	38.0 (10.60)	18-60	41.7 (11.52)	24-62
Education					
	IP	12 (7.9%)	3 (7,5%)		P=.003
	CP	49 (32.5%)	22 (55.0%)		
	S	19 (12.6%)	8 (20.0%)		
	VS	36 (23.8%)	5 (12.5%)		
	3-YU	16 (10.6%)	2 (5.0%)		
	5-YU	19 (12.6%)	0 (0%)		

Key: I.P. : Incomplete Primary Level; C.P.: Complete Primary Level; S: Secondary Level; V.S.: Vocational School level; 3-YU: 3-year University Level; 5-YU: 5-year University Level

Association between GPTS-E scores and sociodemographic variables

Scores on GPTS-E were not associated with gender in either the clinical or the non-clinical group (all $P > .15$). Correlations (Spearman's rho) between age and GPTS-E total and subscales scores were also statistically non-significant (all $P > .40$). However, a slight but significant negative correlation was found between educational level and GPTS-E scores in the non-clinical group (Spearman's $r_s = -.210$, $P = .010$ for the total score, $r_s = -.185$, $P = .023$ for Scale A; and $r_s = -.239$, $P = .003$ for Scale B). No significant correlation was found between educational level and GPTS-E scores in the clinical group (all $P > .05$).

GPTS-E reliability

Internal consistency

Internal consistency reliability (Cronbach's α) for GPTS-E scales and subscales was $\alpha > .9$ in both samples. α Values of more than .8 were found for the dimensions of conviction, preoccupation and distress (see Table 2).

Table 2 : Internal consistency of GPTS-E and its subscales

	Non-clinical group	Clinical group
GPTS-E REFERENCE	.915	.920
GPTS-E PERSECUTION	.964	.941
GPTS-E (total) Conv.	.841	.865
GPTS-E (total) Preoc.	.879	.884
GPTS-E (total) Dist.	.893	.869
GPTS-E TOTAL	.963	.960

The results of factorial analysis (see below) provided further evidence of high internal consistency of GPTS-E. Carmines' θ coefficient (Carmines et al., 1979) can be calculated from the factor analysis resulting dominant latent root. This coefficient is an indicator of the items' unidimensionality. Higher θ coefficients indicate a high correlation between the items (that is, a high internal consistency). In our sample, we obtained θ coefficients of .968 in the non-clinical sample, and .961 in the clinical group.

GPTS-E validity

Construct validity

The relationship between scores on GPTS-E and PDI were used to investigate construct validity. Spearman's rho values were high and the correlations showed to be highly significant (see Table 3). To compare GPTS-E and PDI, a Bland & Altman diagram (Bland et al., 1986) was created considering their standardized scores (see Figure 1). Concordance correlation coefficient was $r=.837$ (95% C.I. = .788 - .875). Assuming PDI as a criterion, this coefficient serves as an estimate of GPTS-E validity.

Table 3. Spearman's rho between GPTS total scores, GPTS scales A and B, and PDI

	Non-clinical group n=151				Clinical group n=40			
	GPTS-E A	GPTS-E B	GPTS-E TOTAL	PDI	GPTS-E A	GPTS-E B	GPTS-E TOTAL	PDI
GPTS-E A	1				1			
GPTS-E B	.700**	1			.794**	1		
GPTS-E TOTAL	.981**	.802**	1		.930**	.953**	1	
PDI	.515**	.538**	.543**	1	.759**	.736**	.772**	1

Key:

GPTS-E A : GPTS, Scale A (Reference)

GPTS-E B : GPTS, Scale B (Persecution)

GPTS-E Total: GPTS Total score

PDI: Peters et al. Delusions Inventory

* Spearman's rho is significant at the .05 level

** Spearman's rho is significant at the .01 level

Criterion validity

Criterion validity was investigated by the comparison of scores on GPTS-E in both samples: clinical and non-clinical. The clinical group obtained significantly higher scores than healthy participants in all scales and subscales, and in total score of GPTS-E (see Table 4). The clinical group also showed higher scores on dimensions of conviction, preoccupation and distress (Mann-Whitney U all significant at the .0001 level). Finally, it is also worth noting that the range of GPTS-E total scores between clinical and non-clinical sample overlapped extensively.

Table 4. Observed scores in GPTS-E and its subscales.

Subscale	Non-clinical Group n=151	Clinical Group n=40	t-test	Sig.
	Mean (SD)	Mean (SD)		
Total score in Scale A	25,19 (10,03)	49,88 (20,23)	-7,48	
Scale A: Conviction	6,73 (2,51)	13,55 (5,80)	-7,26	
Scale A: Preoccupation	5,63 (2,52)	11,38 (5,72)	-6,19	
Scale A: Distress	7,27 (3,90)	12,25 (5,92)	-5,04	
Total score in Scale B	20,85 (10,44)	51,38 (21,46)	-8,73	
Scale B: Conviction	5,33 (2,83)	13,08 (6,05)	-7,87	
Scale B: Preoccupation	4,95 (2,37)	12,28 (5,65)	-8,01	p<0.05
Scale B: Distress	5,34 (2,94)	12,95 (5,85)	-7,95	
Total score in Conviction	12,06 (4,93)	26,63 (10,93)	-8,20	
Total score in Preoccupation	10,58 (4,54)	23,65 (10,71)	-7,54	
Total score in Distress	12,62 (6,21)	25,20 (10,74)	-7,10	
Total score in GPTS-E	46,04 (19,21)	101,25 (39,58)	-8,56	

Predictive validity

ROC analyses were used to investigate predictive validity of GPTS-E. As known, the area under the ROC curve (AUC) is equal to the probability that a classifier will rank a randomly chosen positive case higher than a randomly chosen negative one. As shown in figures 2(a) and 2(b), and Table 5, AUC for GPTS-E are extremely high, especially for the persecution scale. GPTS-E predictive ability showed to be higher than PDI's. A logistic regression model applied to these data showed that a cut-off of 92 points on the GPTS-E total score gives 97.35% specificity and 65% sensitivity. In our sample, GPTS-E had higher sensitivity than PDI (43.24%). Delta coefficient of agreement (Martin Andres et al., 2004) showed a value of $\hat{\Delta} = 88.7\%$ of global agreement between GPTS-E and PDI diagnoses. When PDI is not considered as gold standard, the consistency (Martin Andres et al., 2008) of both GPTS-E and PDI is higher when rejecting pathology (93.5%) than when accepting it (57.2%).

Table 5: Area under the ROC curve

	AUC*	95% Asymptotic Confidence Interval	
		Limit inferior	Limit superior
GPTS-E Scale A	0.857	0.788	0.926
GPTS-E Scale B	0.917	0.869	0.965
GPTS-E total score	0.898	0.843	0.953
PDI total score	0.859	0.788	0.930

Key: (*) All $p < .001$ for the null hypothesis area = 0,5

GPTS-E factor analysis

The Kayser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was .945 and Bartlett's test of sphericity was highly significant ($P < .001$), indicating the data were suitable for factor analysis. Horn (1965) parallel analyses (PA) are considered to be the better criteria to determine the number of factors (Gorsuch, 2003). According to this procedure, we found three clear components in the clinical group, being the non-clinical factorial pattern more diffuse (see Figure 3).

For the factorial structure analysis, diverse rotation methods were considered, obtaining the best results with promax oblique rotation (with the usual coefficient $k=4$). Component 1 comprised 14 items in the clinical group, and 11 items in the non-clinical group, 9 of which were shared in both samples. This factor explained 45.37% of the variance in the clinical group and 50.67% of the variance in the non-clinical sample. Given that most items were related to hostility and threat, this component was labelled "persecution and threat". Component 3 in the clinical group shared 4 items with component 2 in the non-clinical group, so we considered them together. This component comprised 5 items in the clinical group and 6 items in the non-clinical sample and explained 8.55% and 8.99% of the variance respectively. The items contained in this factor referred to pure persecutory content and was then labelled "pure persecution". Similarly, component 2 in the clinical group and component 3 in the non-clinical sample also shared 4 items and were taken together. This component comprised 10 items in the clinical sample and 6 items in the non-clinical group, and explained 8.75% and 6.26% of the variance respectively. The items contained in this component were mainly related to reference content, and so this component was labelled "reference".

DISCUSSION

The aim of the present work was to translate and validate a psychometric instrument assessing paranoid ideation in a Spanish sample of both clinical and healthy participants. This instrument was designed to be quick and easy to use, and to be specific for ideas of reference and persecution. There is no other instrument with these properties available in Spanish, so the measure would meet a research and clinical need.

The results presented showed that our clinical and non-clinical group were matched in terms of most sociodemographic variables, but not for educational level. Healthy participants showed to hold a higher educational level than patients. This is reasonable given that onset of psychotic symptoms usually occurs in early adulthood and would prevent patients from obtaining university degrees, as occurred in our sample.

In line with the original validation study (Green et al., 2008), we found no statistically significant association between GPTS-E scores and sex or age. However, we found a slight but significant inverse correlation of GPTS-E scores with educational level in the non-clinical group. In this group, less education was associated with higher scores in GPTS-E. This association was not investigated in the original study, so these are the first results relating educational level and GPTS scores. Not finding this association in the clinical group could be due to the small sample size and the fact that none of the patients had achieved the higher university level. Anyhow, these results support the GPTS-E diagnostic value, regardless educational level.

With regard to internal consistency, Cronbach's α values in the Spanish sample showed to be even higher than the ones obtained in the original validation study, pointing to a very good reliability of GPTS-E. This was also confirmed by the high value of Carmines' θ coefficient.

With respect to the instrument's validity, we have found higher correlations between GPTS-E and PDI scores than the original validation study, pointing to a very good construct validity of GPTS-E. As shown by Bland & Altman diagram (Bland et al.,

1986), data distribution showed no pattern, and all standardized scores were constrained between $-2SD$ and $2SD$, meaning both measures scores are comparable in our Spanish sample.

Also, in line with the original findings, we found significantly higher scores on GPTS-E total score, subscales and dimensions in the clinical sample, which points to a good criterion validity of GPTS-E. The overlapping between clinical and non-clinical scores was expectable, given that this instrument was originally designed as a continuous measure (Green et al., 2008). Interestingly, 4% of individuals in the non-clinical sample scored above the mean score of the clinical sample on Scale A (reference), 2% above the mean on Scale B (persecution), and 2% above the mean total score. This is consistent with the existence of a continuum in psychopathology between general population and deluded individuals, and suggests paranoid thoughts might be more frequent in the general population than traditionally thought (e.g., Freeman, 2007; van Os, 2003).

In line with the original validation sample, we found that ideas of reference were more frequent than ideas of persecution in the non-clinical group, but not in the clinical sample. This points to the adequateness of assessing reference and persecution thoughts independently and suggests that a hierarchical relationship between both types of ideas exists (Green et al., 2008).

As mentioned above, the AUC for GPTS-E found in our ROC analyses were extremely high, particularly for the persecution scale, which might be related to the dominance of Scale B in the first factor. These results point to a very good predictive validity of GPTS-E. This predictive power showed to be even better than PDI's in our Spanish sample. Nevertheless, agreement between PDI and GPTS-E scores showed to be very high, meaning both measures are fairly equivalent for the assessment of paranoid content, principally when it is about rejecting pathology.

Finally, our factor analysis offered results that were different from the original validation study. In the latter, two clear factors were obtained, related with reference and persecution respectively. In contrast, we found three clear components in our clinical sample, whilst factors in the non-clinical group not so apparent. In line with the original authors, we found a factor clearly related to reference content, and a

second factor related with persecutory thoughts. Our third factor comprised items of pure persecutory content. This may be interpreted as a secondary factor loading on a more psychopathological component of paranoid ideation. However, further studies are needed for both validating this factor and understanding its psychopathological role.

The limitations of this study are foremost the lack of epidemiological representativeness of the sample. However, the sample size shows to be adequate for these initial analyses. Results on equivalence between English and Spanish versions of GPTS will be provided when the sample is completed up to the needed size. Finally, further research will explore the relationship between GPTS-E scores and measures of anxiety and depression, given that they are highly related with paranoid thoughts.

CONCLUSION

Overall, the results presented here demonstrate that our adapted instrument GPTS-E can be confidently used in the assessment of both ideas of reference and of persecution in the Spanish population. The psychometric properties of the new instrument GPTS-E in our Spanish sample have been shown robust. This study offers a helpful and easy to use instrument for the assessment of paranoid ideation both in clinical and general populations. In line with the original instrument which has served both clinical and research functions, it is intended that GPTS-E will be used in Spain in the research of paranoia across healthy and clinical populations and as a tool to assess the changes in the severity of symptoms in deluded patients.

ACKNOWLEDGEMENTS AND DISCLOSURES.

This work has been funded by CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III. Grant No. BI13

Competing interest: the authors have no competing interest.

References

- Bland, J.M. and Altman, D.G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, **327**(8476), 307-310.
- Brislin, R.W. (1970). Back-translation for cross-cultural research. *J Cross Cult Psychol*, **1**(3), 185-216, DOI: 10.1177/135910457000100301.
- Brislin RW (1980). Translation and content analysis of oral and written materials. In Triandis HC , Berry JW (eds) Handbook of cross-cultural psychology. Vol. 2: Methodology. Boston : Allyn & Bacon. pp. 389-444
- Carmines EG, Zeller RA (1979). Reliability and Validity Assessment. London: Sage.
- Carretero-Dios, H. and Perez, C. (2007). Standards for the development and review of instrumental studies: Considerations about test selection in psychological research. *Int J Clin Health Psychol*, **7**(3), 863-882.
- Fenigstein, A. and Venable, P.A. (1992). Paranoia and self-consciousness. *J Pers Soc Psychol*, **62**, 129-138, DOI: 10.1037/0022-3514.62.1.129 1992.
- Fornells-Ambrojo, M., Barker, C., Swapp, D., Slater, M., Antley, A., and Freeman, D. (2008). Virtual reality and persecutory delusions: Safety and feasibility. *Schizophr. Res.*, **104**(1-3), 228-236, DOI: 10.1016/j.schres.2008.05.013.
- Foster, C., Startup, H., Potts, L., and Freeman, D. (2010). A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, **41**(1), 45-51, DOI: 10.1016/j.jbtep.2009.09.001.
- Freeman, D. and Fowler, D. (2009a). Routes to psychotic symptoms: Trauma, anxiety and psychosis-like experiences. *Psychiatry Res.*, **169**(2), 107-112, DOI: 10.1016/j.psychres.2008.07.009.
- Freeman, D. and Garety, P.A. (2000). Comments on the content of persecutory delusions: Does the definition need clarification? *Br. J. Clin. Psychol.*, **39**, 407-414, DOI: 10.1348/014466500163400.
- Freeman, D., Pugh, K., and Garety, P. (2008). Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophr. Res.*, **102**(1-3), 254-260, DOI: 10.1016/j.schres.2008.03.020.
- Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., Antley, A., and Slater, M. (2010). Testing the Continuum of Delusional Beliefs: An Experimental Study Using Virtual Reality. *J Abnorm Psychol*, **119**(1), 83-92, DOI: 10.1037/a0017514.
- Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., and Southgate, L. (2009b). Insomnia and paranoia. *Schizophr. Res.*, **108**(1-3), 280-284, DOI: 10.1016/j.schres.2008.12.001.
- Freeman, D. (2007). Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clin. Psychol. Rev.*, **27**(4), 425-457.

Gorsuch RL (2003). Factor Analysis. In Weiner IB, Schinka JA, Velicer WF (eds) Handbook of Psychology Vol. 2: Research methods in psychology. Hoboken : Wiley. pp. 143-164

Green, C.E.L., Freeman, D., Kuipers, E., Bebbington, P., Fowler, D., Dunn, G., and Garety, P.A. (2008). Measuring ideas of persecution and social reference: the Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS). *Psychol. Med.*, **38**(1), 101-111, DOI: DOI 10.1017/S0033291707001638.

Horn, J.L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, **30**(2), 179-185.

Lopez-Ilundain, J.M., Perez-Nievas, F., Otero, M., and Mata, I. (2006). Peter's delusions inventory in Spanish general population: internal reliability, factor structure and association with demographic variables (dimensionality of delusional ideation). *Actas Esp Psiquiatri*, **34**(2), 94-104.

Martin Andres, A. and Femia Marzo, P. (2004). Delta: A new measure of agreement between two raters. *Br. J. Math. Stat. Psychol.*, **57**, 1-19, DOI: 10.1348/000711004849268.

Martin Andres, A. and Femia Marzo, P. (2008). Chance-Corrected Measures of Reliability and Validity in 2×2 Tables. *Commun Stat-Theor M*, **37**(5), 760-772, DOI: 10.1080/03610920701669884.

Montero, I. and Leon, O.G. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *Int J Clin Health Psychol*, **7**(3), 847-862.

Peters, E.R., Joseph, S., and Garety, P.A. (1999). The assessment of delusions in normal and psychotic populations: introducing the PDI (Peters *et al.* Delusions inventory). *Schizophr. Bull.*, **25**, 553-576.

Prieto, A.J. (1992). A method for translation of instrument to other languages. *Adult Educ Q*, **43**(1), 1-14, DOI: 10.1177/0741713692043001001.

Sheenan, D.V., Lecrubier, Y., Hergueta, T., Ferrando, L., and Soto, M. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatr.*, **59**(S20), 22-33.

van Os, J. (2003). Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiol. Psychiatr. Soc.*, **12**, 242-252.

LIST OF FIGURES AND CAPTIONS

FIGURE 1: Bland & Altman diagram comparing standardized scores of GPTS-E and PDI in the clinical and non-clinical samples.

FIGURE 2: ROC analyses

Figure 2(a): GPTS-E and its subscales.

Figure 2(b): GPTS-E and PDI total score.

Key: Logistic model used: $\hat{p}_{\text{GPTS}} = \frac{1}{1 + \exp(4.817 - 0.052 \text{ GPTS})}$; $\hat{p}_{\text{PDI}} = \frac{1}{1 + \exp(3.217 - 0.039 \text{ PDI})}$

FIGURE 3: Scree-plot of PA results for clinical and non-clinical group.

Key: Random data generated by Horn's Parallel Analysis.

PEER REVIEW COPY

ANEXO 5

GPTS-E

DATOS PERSONALES

Sexo: Hombre
 Mujer

Edad.....

Fecha:/...../.....

Nivel Educativo:

Estudios Primarios incompletos
 Estudios Primarios completos
 Bachiller

Formación Profesional
 Diplomatura Universitaria
 Licenciatura Universitaria

Por favor, lea detenidamente cada una de las afirmaciones.

Estas afirmaciones se refieren a pensamientos y sentimientos que usted ha podido tener con respecto a otras personas **en el pasado mes**. Piense en **el último mes** y puntúe el alcance de estos sentimientos, desde 1 (en absoluto) hasta 5 (Totalmente). Por favor, complete tanto la **parte A** como la **parte B**.

Nota: Por favor, no puntúe las afirmaciones en función de experiencias que usted haya podido tener bajo la influencia de drogas.

Parte A.

En el último mes...

1. **He pasado cierto tiempo pensando en que mis amigos chismorrearán sobre mí.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

2. **A menudo he oído cómo la gente hablaba de mí.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

3. **Me ha molestado que mis amigos o compañeros me critiquen.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

4. **Sin duda alguna, la gente se ha estado riendo de mí a mis espaldas.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

5. **He pensado a menudo que la gente me evita.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

6. **La gente ha estado soltándose indirectas.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

7. **He creído que ciertas personas no eran lo que parecían ser.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

8. Me ha molestado la gente que habla de mí a mis espaldas.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

9. He estado convencido/a de que la gente me estaba discriminando.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

10. He estado seguro de que alguien me seguía.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

11. Algunas personas han sido hostiles hacia mí de forma personal.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

12. La gente me ha estado vigilando.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

13. Me ha estresado que la gente me mirara.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

14. Me ha frustrado que la gente se ría de mí.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

15. He estado preocupado/a por el excesivo interés de la gente hacia mí.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

16. Ha sido difícil dejar de pensar en que la gente hablaba de mí a mis espaldas.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

Parte B.

En el último mes...

1. Algunas personas la tienen tomada conmigo.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

2. Sin duda alguna, he sido perseguido.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

3. Han intentado hacerme daño.

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

4. **La gente quería que me sintiera amenazado/a, así que me miraban fijamente.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

5. **Estoy seguro de que algunas personas hicieron cosas con la intención de molestarme.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

6. **He estado convencido/a de que había una conspiración en mi contra.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

7. **He estado seguro de que alguien quería hacerme daño.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

8. **Me he angustiado con la idea de que la gente quería hacerme daño de alguna manera**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

9. **Me preocupó con pensamientos de que alguien intenta molestarme deliberadamente.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

10. **No podía parar de pensar en que la gente quería engañarme**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

11. **Me he angustiado por ser perseguido/a.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

12. **He estado molesto porque otras personas han intentado molestarme deliberadamente.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

13. **Han estado pasando por mi cabeza pensamientos de que la gente me persigue.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

14. **Me ha costado mucho dejar de pensar en que la gente quería hacerme sentir mal.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

15. **La gente ha sido hostil hacia mí a propósito.**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

16. **He estado enfadado/a porque alguien quería hacerme daño**

En absoluto		Un poco		Totalmente
1	2	3	4	5

