

Silvia GUARCH TERMENS

ESQUIZOFRENIA Y DETERIORO COGNITIVO

Trabajo Fin de Grado
dirigido por
Clara GUILERA DOMINGO

Universitat Abat Oliba CEU
Facultad de Ciencias Sociales
Grado en Psicología

2017

DECLARACIÓN

El que suscribe declara que el material de este documento, que ahora presento, es fruto de mi propio trabajo. Cualquier ayuda recibida de otros ha sido citada y reconocida dentro de este documento. Hago esta declaración en el conocimiento de que un incumplimiento de las normas relativas a la presentación de trabajos puede llevar a graves consecuencias. Soy consciente de que el documento no será aceptado a menos que esta declaración haya sido entregada junto al mismo.

Firma:

Nombre y APELLIDOS (del alumno/a)

La perseverancia es un gran elemento del éxito, si tocas el tiempo suficiente con la fuerza necesaria la puerta, estarás seguro de despertar a alguien

HENRY WADSWORTH LONGFELLOW

Resumen

Este trabajo de final de grado ha consistido en una búsqueda de la bibliografía más actual sobre el tema del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Se ha redactado a partir de la interpretación de información recopilada a través de varios artículos científicos redactados por investigadores especializados en este ámbito. Además, también se ha explicado detalladamente el funcionamiento de uno de los programas computarizados más avalados actualmente para la rehabilitación de los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia.

Resum

Aquest treball de fi de grau ha consistit en una recerca de la bibliografia més actual sobre el tema del deteriorament cognitiu en l'esquizofrènia. S'ha redactat a partir de la interpretació d'informació recopilada a través de diversos articles científics redactats per investigadors especialitzats en aquest àmbit. A més, també s'ha explicat detalladament el funcionament d'un dels programes computaritzats més avalats actualment per a la rehabilitació dels pacients amb deteriorament cognitiu associat a l'esquizofrènia.

Abstract

This final degree project has consisted of a search for the most current literature on the subject of cognitive impairment in schizophrenia. It has been written on the basis of the interpretation of information gathered from several scientific articles written by researchers specialized in this field. In addition, the operation of one of the most currently supported computer programs for the rehabilitation of patients with cognitive impairment associated with schizophrenia has also been explained in detail.

Palabras claves / Keywords

Esquizofrenia – Deterioro cognitivo – Neurodegeneración – Etiopatogenia – Remediación cognitiva
--

Sumario

Introducción	9
CAPÍTULO I. ESQUIZOFRENIA	10
1. Concepto e historia.....	10
2. Clínica.....	12
3. Subtipos de esquizofrenia y clasificaciones.....	15
3.1. Clasificaciones de la APA	15
3.2. Clasificación déficit versus no-déficit	18
3.3. Clasificación por endofenotipos	19
CAPÍTULO II. DETERIORO COGNITIVO.....	24
1. Principales dominios afectados.....	24
1.1. Atención.....	25
1.2. Memoria.....	27
1.3. Funciones ejecutivas.....	31
1.4. Cognición social	32
2. Etiopatogenia.....	38
2.1. Neuroquímica y actividad sináptica	38
2.2. Neurodesarrollo y neurodegeneración	42
2.3. Funciones inmunes	48
2.4. Curso de la enfermedad.....	50
2.5. Efecto de los fármacos.....	52
CAPÍTULO III. INTERVENCIÓN	54
1. Diagnóstico del deterioro cognitivo	54
2. Intervención en el deterioro cognitivo	56
2.1. Prevención y seguimiento del deterioro cognitivo	56
2.2. Remediación cognitiva en la esquizofrenia	57
2.3. Remediación cognitiva computarizada	60
CONCLUSIONES	77
Bibliografía.....	79

Introducción

Este trabajo se ha realizado con la intención de recopilar bibliografía actual sobre el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia. Cuando oímos la palabra esquizofrenia nos vienen a la mente los típicos síntomas positivos, es decir, alucinaciones y delirios. Pero esto no es lo único que caracteriza a esta enfermedad tan compleja, pues hay otros síntomas que a veces no son tan atendidos, quizá porque no son tan llamativos. Es importante destacar el deterioro cognitivo que padecen las personas con esquizofrenia, pues una intervención sobre esto hará que los pacientes tengan una mayor funcionalidad en su día a día.

El trabajo se ha estructurado del siguiente modo:

En primer lugar, en el capítulo uno se habla de la esquizofrenia en general, haciendo una pequeña reseña histórica con las aportaciones de los autores que más han hablado sobre esta enfermedad. Acto seguido se procede a explicar las formas clínicas de la enfermedad y los diferentes tipos de síntomas que se pueden dar. Por último, se exponen algunas de las clasificaciones que se han realizado para esta enfermedad, así como las divisiones de la esquizofrenia en subtipos.

El capítulo dos es el que habla propiamente del deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia. En primer lugar se exponen los cuatro principales dominios cognitivos que aparecen deteriorados en la enfermedad: atención, memoria, funciones ejecutivas y cognición social. Después se entra en un ámbito un poco más biológico al hablar de las causas que pueden conducir a desarrollar una esquizofrenia, ya que se ha visto que principalmente es un trastorno de origen genético.

Finalmente, el capítulo tres hace referencia al ámbito de la intervención en el deterioro cognitivo. Primero se expone cómo se puede diagnosticar el deterioro. Se hace mención al hecho de cómo poder prevenirlo, y también cómo seguirlo. Como ya hemos comentado, la esquizofrenia tiene un origen genético, así que desde que el niño nace, éste ya lleva consigo una vulnerabilidad a la manifestación de la enfermedad, que se puede dar por causas ambientales. Para acabar, se aporta información sobre la remediación cognitiva, que es actualmente el tratamiento que se lleva a cabo para casos de deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia. Se hace especial hincapié al RehaCom, un programa computarizado muy completo y efectivo que sirve como herramienta terapéutica y de entrenamiento para todo tipo de déficits cognitivos.

CAPÍTULO I. ESQUIZOFRENIA

1. Concepto e historia

La esquizofrenia, a lo largo de la historia, ha sido estudiada y planteada por muchos investigadores, y cada uno de ellos le ha dado distintos significados hasta llegar al concepto actual del DSM, según el cual la base del trastorno son los síntomas psicóticos (Kirkpatrick, Miller, García-Rizo y Fernández-Egea, 2014).

En 1890, Morel acuñó el término “démence précoce” para referirse a déficits cognitivos vistos durante la adolescencia o poco después, pero su propuesta se hundió sin dejar rastros.

Cabe mencionar también que durante la segunda mitad del siglo XIX, la catatonía fue descrita por Kahlbaum (1874) como un síndrome de mutismo alternado con excitación frenética, fuertemente asociado con trastorno del humor, tanto depresivo como maníaco. Y la hebefrenia fue descrita por Hecker (1871) como una locura por enfermedad en pacientes jóvenes que manifestaban una psicosis florida y un curso deteriorante. Estas dos se consideraron psicosis degenerativas. (Adityanjee, Aderibigbe, Theodoridis y Vieweg, 1999).

A finales de siglo, el psiquiatra Emil Kraepelin fue quien realmente “descubrió” la enfermedad. Decidió llamarla “dementia praecox” (una versión latinizada del término de Morel). Se dice que sólo Kraepelin fue capaz de hacer su “descubrimiento” porque lo basó en la observación empírica pura. Primero, registrando miles de historias clínicas y siguiendo a sus pacientes. Después, analizando estos datos llegando a la conclusión de que la dementia praecox y la locura maníaca depresiva eran separables en los síntomas, curso y resultados.

A partir de entonces la historia continúa, pues el término de Kraepelin sufrió reajustes. Influenciado por Jung, Bleuler rebautizó el término como “esquizofrenia”. Reagrupó sus síntomas y ofreció explicaciones que diferían un poco de las de Kraepelin. Luego, bajo el impacto del psicoanálisis, la esquizofrenia pasó por turbulencias y sus fronteras se volvieron indistintas. Preocupados por esto y por el hecho de que algunos de los síntomas propuestos por Bleuler eran difíciles de identificar, Kurt Schneider dio el paso de crear un sistema empírico y duradero de criterios diagnósticos (Berrios, Luque y Villagrán, 2003).

Vamos a centrarnos un poco más en las aportaciones de Kraepelin y Bleuler:

- Respecto al deterioro cognitivo en la esquizofrenia, fue Kraepelin el primer autor que en 1896 identificó la “demencia precoz” (Huertas, 2015). A partir del trabajo de Kraepelin se empezó a diagnosticar con mayor frecuencia esta

enfermedad. El psiquiatra la definió como una psicosis con deterioro temprano y permanente de la capacidad cognitiva, y que además esta psicosis implicaba un inevitable declive a la demencia.

Bajo el rótulo de “procesos de deterioro” Kraepelin reunió los términos demencia precoz, catatonía y demencia paranoide en la quinta edición de su *Compendium*. Y en la sexta edición de esta obra (1899), hebefrenia, catatonía y demencia paranoide fueron reunidas bajo la categoría de “demencia precoz”. (Golcman, 2014).

Kraepelin postuló que la memoria anterógrada se encontraba afectada en pacientes esquizofrénicos, así como también documentó la presencia de deterioro en sus funciones ejecutivas, describiendo alteraciones en el juicio, planificación, anticipación, resolución de problemas y conductas dirigidas hacia una meta. También describió déficits en el control cognitivo, incluyendo la meta-atención, el autocuestionamiento, el autocontrol, la autocorrección, la autoevaluación y la autorregulación. (R F Zec, 1995, citado en Huertas, 2015)

- Bleuler cambió la *dementia praecox* de Kraepelin por el término “esquizofrenia” en un libro que publicó en 1911 (Berrios, Luque y Villagrán, 2003). Discrepaba con Kraepelin en dos puntos: que los casos de demencia precoz no siempre surgen en la adolescencia, y que tampoco progresan siempre hacia la demencia. Bleuler identificó 4 funciones mentales fundamentales alteradas en la esquizofrenia: la asociación, la afectividad, la ambivalencia y el autismo (McGlashan, 2011). También aportó la división entre características esenciales y características accesorias de la esquizofrenia, que precedió a la división actual de síntomas positivos y negativos. Reconoció la heterogeneidad de las esquizofrenias, ampliando el concepto de la enfermedad (Adityanjee et al., 1999). Según Wykes y Reeder (2005), citados en Farreny (2010), Bleuler dio importancia al deterioro cognitivo en cuanto a la atención, como criterio fundamental en la definición de la enfermedad. Sin embargo, Bleuler observó que el deterioro cognitivo era estable, al contrario de lo que creía Kraepelin acerca de que éste se incrementaba con el tiempo.

Durante gran parte del siglo XX, el deterioro cognitivo en la esquizofrenia no se reconoció como verdadero signo de la enfermedad, y se ha encontrado postergado por el mayor peso de las manifestaciones psicopatológicas, como los síntomas positivos y los negativos (Zabala y cols, 2005, citado en Farreny, 2010).

No fue hasta la década de los 80 que se empezó a estudiar el impacto del deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Heaton, 1981, citado en Farreny, 2010). Según Farreny (2010), con la revisión de Green en 1996 ya se impulsó de forma definitiva el carácter predominante del deterioro cognitivo en esta enfermedad. Desde entonces, los estudios sobre cognición en la esquizofrenia se han incrementado y en la actualidad existe un sólido consenso sobre la importancia de los déficits cognitivos, considerados un aspecto nuclear del trastorno (Kraus y Keefe, 2007; Wykes y Reeder, 2005; citados en Farreny, 2010).

2. Clínica

La esquizofrenia es una enfermedad polimorfa, no existe un signo o síntoma que sea patognomónico del trastorno. Se presenta como una variedad de síntomas hasta tal punto que se manejan diferentes formas de agruparlos en función del elemento clínico esencial de cada categoría. Sus formas clínicas son muy variadas (López, Sanmillán, Cainet y Olivares, 2015). Normalmente se ha conceptualizado la esquizofrenia como un constructo bipolar formado por síntomas positivos y negativos, considerados en la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y en la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS). Sin embargo, han aparecido a lo largo del tiempo análisis factoriales publicados sobre las escalas SANS y SAPS que han constatado la agrupación de los síntomas en torno a tres dimensiones: psicosis (delirios y alucinaciones), desorganización (trastornos formales del pensamiento, conducta extraña, afectividad inapropiada) y negativo (embotamiento afectivo, alogia, apatía y anhedonia). La investigación cuyo objetivo es alcanzar diagnósticos más fiables de esquizofrenia no cesa, de modo que van surgiendo modelos multidimensionales que analizan la compleja representación psicopatológica de la enfermedad. También ha surgido un modelo de cuatro dimensiones, que contempla la psicosis, la desorganización, los síntomas negativos y la disfunción social (Jiménez, Ramos y Sanchís, 2009).

A continuación quedan agrupados en la Tabla 1 de forma esquemática una amplia variedad de síntomas que pueden aparecer en la esquizofrenia:

Tabla 1

Síntomas de la esquizofrenia

Síntomas positivos	-Alucinaciones <ul style="list-style-type: none"> • Auditivas
--------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Visuales • Olfatorias • Cenes-tésicas • Voces que comentan cosas sobre el paciente <p>-Ideas delirantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Delirio de persecución o de perjuicio • Delirio de culpa o pecado • Delirio de grandiosidad • Delirios religiosos • Delirios somáticos • Ideas y delirios de referencia: el paciente cree que detalles, frases o acontecimientos se refieren a él, cuando en realidad no tienen importancia • Delirio de control: sensación subjetiva de que los sentimientos o acciones están controlados por una fuerza exterior • Inserción del pensamiento: el paciente cree que hay pensamientos que no son suyos y que los han introducido en su mente • Lectura o irradiación del pensamiento: el paciente cree que los demás pueden leer o conocer sus pensamientos • Pensamiento sonoro o transmisión del pensamiento: el paciente cree que los demás pueden escuchar sus pensamientos • Robo del pensamiento • Influencia o control del pensamiento <p>-Conducta estrafalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vestido y apariencia: el paciente va vestido de manera inusual o hace cosas que le hacen parecer extravagante. También puede ir vestido de manera inadecuada según la estación del año. • Comportamiento social y sexual: el paciente hace cosas consideradas inapropiadas según las normas sociales de su contexto. • Comportamiento agresivo y agitado, con frecuencia impredecible. • Conducta repetitiva: Actos y rituales que el paciente lleva a cabo una y otra vez.
Síntomas negativos	<p>-Alogia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pobreza de lenguaje: Restricción de la cantidad de lenguaje espontáneo

	<ul style="list-style-type: none"> • Pobreza del contenido del lenguaje: lenguaje vago, abstracto, repetitivo y estereotipado • Bloqueo: después de un período de silencio, el paciente indica que no puede recordar lo que estaba diciendo o lo que quería decir • Latencia de respuesta incrementada: el paciente tarda más tiempo de lo normal en responder preguntas <p>-Abulia-apatía</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente presta menos atención de lo normal a su aseo e higiene • Falta de persistencia en el trabajo o en la escuela • Anergia física: El paciente tiende a estar físicamente inerte <p>-Anhedonia-insociabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de intereses y actividades recreativas restringidas, carencia de hobbies • Decremento de la actividad y el interés sexual • Incapacidad para crear relaciones próximas e íntimas • Relaciones con amigos y semejantes restringidas
<p>Síntomas motores (propios de la catatonía)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estupor, aislamiento del mundo exterior, llegando al mutismo • Inhibición o agitación psicomotriz • Catalepsia: inmovilidad en la que los pacientes son capaces de adoptar y mantener posturas inverosímiles • Flexibilidad cérea: resistencia pasiva a la flexión de las articulaciones • Manierismos: gestos muy exagerados • Ecopraxia: repetición de los movimientos de otros • Negativismo: actitud de oposición ante cualquier movimiento que se le ordena • Estereotipias motoras
<p>Síntomas afectivos</p>	<p>-Embotamiento afectivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expresión facial inmutable • Movimientos espontáneos disminuidos y escasez de ademanes expresivos • Escaso contacto visual • Incongruencia afectiva y ausencia de respuesta • Habla de calidad monótona, sin cambios de tono o volumen <p>-En ocasiones el paciente también puede presentar síntomas depresivos, de ansiedad, obsesivos, etc. sin que cumplan criterios para un trastorno afectivo</p>

Alteraciones formales del pensamiento	<p>-Lenguaje desorganizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descarrilamiento o fuga de ideas: el paciente dice cosas en yuxtaposición sin relación significativa alguna, o puede cambiar de un marco de referencia a otro • Tangencialidad: el paciente contesta a las preguntas de manera oblicua, tangencial o irrelevante • Incoherencia o esquizoafasia: alteración en la construcción de las frases que lleva a un lenguaje incomprensible • Illogicalidad: el paciente tiene un patrón del habla en el que llega a una conclusión sin seguir una secuencia lógica • Circunstancialidad: el paciente tiene un patrón de discurso muy indirecto y que tarda mucho en llegar a la idea final • Presión del habla: el paciente habla con rapidez y es difícil interrumpirle • Asociaciones fonéticas: la elección de las palabras está determinada más por los sonidos que por los significados. Relaciones por rima, asociaciones de doble sentido...
Síntomas cognitivos	<p>-Falta de atención y distraibilidad</p> <p>-Dificultades para concentrarse</p>

Elaboración propia en base a los trabajos de Jiménez, Ramos y Sanchís, 2009, pp. 383-387

3. Subtipos de esquizofrenia y clasificaciones

3.1. Clasificaciones de la APA

Primero de todo hay que decir que el DSM-5 ha eliminado los subtipos de esquizofrenia, cosa que representa una desviación importante de una tradición de cien años (Muñoz y Jaramillo, 2015). Estos subtipos eran cinco en el DSM-IV: tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico, tipo indiferenciado y tipo residual.

Tal y como dicen Martínez et al. (2012), también hubo anteriormente un subtipo de esquizofrenia llamado esquizofrenia simple. Este diagnóstico se eliminó en el DSM-III, pero más tarde, durante la elaboración del DSM-IV, surgió el interés en reconsiderarlo. En el DSM-IV-TR ya se incluyeron criterios para el diagnóstico del “trastorno deteriorante simple” como un trastorno que requiere de más estudios para su posible inclusión. Los pacientes con esquizofrenia simple, en base a los criterios descritos por Bleuler, presentan una evolución diferente a los pacientes con otras formas más típicas de esquizofrenia. Los primeros tienen un curso más crónico, así como también presentan mayor estabilidad de los síntomas negativos (los síntomas aparecen progresivamente durante la enfermedad). Las relaciones interpersonales

son muy pobres y también hay un empeoramiento de la actividad laboral o académica. No presentan, además, síntomas positivos. Cabe decir que la CIE-10 recoge el diagnóstico de esquizofrenia simple. A continuación queda expuesta la Tabla 2 con la descripción de los subtipos del DSM-IV-TR junto con el subtipo simple de la CIE-10.

Tabla 2

Subtipos de esquizofrenia

Paranoide	<p>Es el subtipo más frecuente. Se caracteriza por la presencia de ideas delirantes y alucinaciones auditivas. Los delirios pueden tener un contenido persecutorio, de perjuicio, de grandeza o referencial y suelen estar bien organizados en torno a un tema central.</p> <p>El lenguaje, la afectividad y el comportamiento están menos afectados.</p> <p>El inicio es tardío y presenta menor deterioro cognitivo y social, cosa que hace que su pronóstico sea mejor.</p>
Desorganizada	<p>El lenguaje y el comportamiento están desorganizados y hay una afectividad aplanada o inapropiada con tendencia al aislamiento social.</p> <p>Pueden aparecer delirios y/o alucinaciones, pero están poco sistematizados, muy fragmentados o son extravagantes.</p> <p>El inicio es más temprano, afecta de manera importante a nivel intelectual y tiene un mal pronóstico.</p>
Catatónica	<p>Es un subtipo poco frecuente y se caracteriza por alteraciones motoras (descritas en el apartado de Clínica).</p>
Indiferenciada	<p>Subtipo en el que se dan criterios para el diagnóstico de esquizofrenia pero que no encaja en ningún subtipo de los anteriores.</p>
Residual	<p>Se cumplen las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. -Manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o dos o más de los síntomas presentes en el criterio A de la esquizofrenia, pero de forma atenuada.
Simple	<p>Es un trastorno no muy frecuente en el cual se presenta un desarrollo insidioso y progresivo de un comportamiento extravagante, una incapacidad para satisfacer las demandas de la vida social y una disminución del rendimiento. No hay evidencia de alucinaciones ni de ideas delirantes.</p>

	<p>Los síntomas negativos de la esquizofrenia residual aparecen sin haber sido precedidos de síntomas psicóticos claramente manifiestos.</p> <p>Tiene un pronóstico muy malo.</p>
--	---

Torres et al., 2017, pp. 72

En la actualidad, en el DSM-5 la esquizofrenia queda incluida en el capítulo de trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Por lo que atañe al deterioro cognitivo, en el diagnóstico de esquizofrenia, se habla de que los déficits cognitivos son comunes en el trastorno y están muy relacionados con los déficits laborales y vocacionales. Los déficits pueden consistir en deterioro de la memoria declarativa, de la memoria de trabajo, del lenguaje y de otras funciones ejecutivas, además de una velocidad de procesamiento más lenta, así como en anomalías en el procesamiento sensorial y en la capacidad inhibitoria, y una reducción de la atención. También refiere los déficits en la cognición social, incluidos los déficits en la capacidad para inferir las intenciones de otras personas (lo que se llama teoría de la mente), y que los esquizofrénicos pueden prestar atención a sucesos o estímulos irrelevantes para posteriormente interpretarlos como significativos, lo que puede conducir a la generación de delirios. Estos déficits persisten durante la remisión de los síntomas de la esquizofrenia.

El DSM-5 considera que las alteraciones en la cognición están presentes durante el desarrollo de la persona y preceden a la aparición de la psicosis, conformando un deterioro cognitivo estable en la vida adulta. Además, el deterioro cognitivo puede persistir cuando otros síntomas ya han remitido, y parece no mejorar a lo largo del curso de la enfermedad.

Actualmente, para clasificar la esquizofrenia en subtipos se dejan de lado las clasificaciones de la APA. Según Braff, Ryan, Rissling y Carpenter (2013), los subtipos tradicionales de pacientes con esquizofrenia, es decir, los subtipos del DSM-IV, no responden a las vías terapéuticas únicas de atención. Es decir, la farmacoterapia y una variedad de terapias de apoyo y psicoeducación son relevantes, pero no tienen indicaciones específicas para subtipos.

Estos mismos autores consideran que, al abordar la heterogeneidad de la esquizofrenia, las categorías generadas a partir de la SANS y la SAPS, la designación de déficit versus no-déficit o el uso de genes y fenotipos intermedios para clasificar los subtipos de esquizofrenia son más comunes hoy en día, aunque poco definitivos.

3.2. Clasificación déficit versus no-déficit

En cuanto a la clasificación déficit versus no-déficit, para categorizar a los pacientes esquizofrénicos se ha usado la SDS (Schedule for the Deficit Syndrome). Es el único método válido para diagnosticar los síntomas negativos de la esquizofrenia como primarios y duraderos (Bernardo et al., 2007). El problema que tiene la SDS es que, aunque los hallazgos de la investigación apoyan el concepto de esquizofrenia deficitaria que describió Carpenter, que es el mismo presidente del comité elaborador del capítulo Trastornos psicóticos del DSM-5 (1988), como un subtipo distinto de la esquizofrenia, no se ha determinado que sus síntomas representen un único dominio cohesivo, ya que la estructura factorial de este subtipo de esquizofrenia no ha sido investigado. Sin embargo, según un estudio realizado por Kimhy, Yale, Goetz, McFarr y Malaspina (2006), la esquizofrenia deficitaria se compone de dos factores distintos: la volición y la expresión emocional. Estos factores son similares a los factores que propusieron Kelley, van Kammen y Allen en su estudio de 1999: disminución de la motivación y aplanamiento afectivo. También son los mismos que los síntomas negativos que propone el DSM-5 en el criterio A de la esquizofrenia: abulia y expresión emotiva disminuida.

Carpenter (Beyazyüz et al., 2016) describió en 1988 la esquizofrenia deficitaria, y desde entonces los estudios han apoyado la idea de que ésta es una forma diferente de esquizofrenia. Además, parece que la esquizofrenia deficitaria será aceptada como subtipo de la esquizofrenia en el futuro próximo, ya que muchos estudios han apoyado la validez de su diagnóstico aunque no haya sido mencionada en ningún sistema de clasificación.

La esquizofrenia deficitaria o síndrome de déficit se caracteriza por síntomas negativos primarios (no causados por otros factores secundarios a la enfermedad, como los efectos de la medicación, la depresión o la ansiedad) y duraderos causados por un proceso de enfermedad específico que es separable de los factores genéticos y neurobiológicos que contribuyen a la esquizofrenia no deficitaria.

La investigación ha demostrado que los pacientes con este subtipo de esquizofrenia, en comparación con el subtipo no deficitario, tienen un funcionamiento premórbido más débil, un deterioro cognitivo más severo y peores tasas de remisión y recuperación. Sin embargo, a pesar de un peor pronóstico, los pacientes con déficit no experimentan tantos síntomas disfóricos tales como humor depresivo, ansiedad, sentimientos de culpa y hostilidad (Kirkpatrick, Buchanan, Ross y Carpenter, 2001), lo cual no es sorprendente, ya que el síndrome de déficit se define por la disminución de la experiencia emocional. Hay una falta de interés en llevar a cabo comportamientos prosociales y poca motivación para el funcionamiento adaptativo,

lo que hace pensar en el constructo esquizoide. Los pacientes presentan también síntomas positivos, aunque los delirios y las alucinaciones en este caso son menos graves (Cohen, Brown y Minor, 2010).

Un estudio reciente de Hartmann-Riemer et al. (2015) encontró que la disminución de la expresión estaba relacionada con la disminución del rendimiento cognitivo global, en consonancia con la teoría de la limitación de recursos cognitivos propuesta por Cohen et al. (Cohen et al., 2012, citado en Hartmann-Riemer et al., 2015). Esta teoría afirma que si el rendimiento cognitivo disminuye en un trastorno psiquiátrico, hay menos recursos disponibles para la acción expresiva y la interacción compleja. También menciona que otros estudios habían sugerido anteriormente que la apatía estaba relacionada con déficits cognitivos (Roth et al., 2004 y Fervaha et al., 2014, citados en Hartmann-Riemer et al., 2015), concretamente con los déficits en las funciones ejecutivas (Faerden et al., 2009 y Konstantakopoulos et al., 2011, citados en Hartmann-Riemer et al., 2015). Sin embargo, Hartmann-Riemer et al. (2015) concluyen que se necesitan más estudios para aclarar el vínculo entre síntomas negativos y cognición.

Así como se ha visto que existe asociación entre síntomas negativos y funcionamiento cognitivo, no se ha visto, por el contrario, ni en estudios de corte transversal ni en unos pocos estudios longitudinales, una relación consistente entre síntomas positivos y funcionamiento cognitivo (Lozano y Acosta, 2009).

En cuanto a esta asociación entre síntomas negativos y deterioro cognitivo, Lozano y Acosta (2009) postulan que los hallazgos han sugerido que el compromiso neuropsicológico está ya presente al inicio de la enfermedad, y que permanece estable en el curso temprano de la esquizofrenia.

3.3. Clasificación por endofenotipos

Por último, en cuanto a la clasificación por endofenotipos en la esquizofrenia, vamos a aclarar en primer lugar el concepto de endofenotipo. Según Miranda, López, García y Ospina (2003), ya Morel introdució el concepto de vulnerabilidad en 1957, describiéndola como un “terreno frágil” transmitido de forma hereditaria y que junto con un grado de “degeneración” presente en el individuo conducía a la aparición de enfermedades mentales.

Los endofenotipos corresponden a anormalidades en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, presentes antes, durante y después de los episodios psicóticos.

La esquizofrenia es un desorden genético que sigue un patrón de herencia multifactorial. Este patrón lo presentan aquellos fenotipos cuantitativos, resultado de la expresión de varios genes que aportan cada uno un pequeño efecto y que interactúan entre sí y con el ambiente. Por ejemplo, el peso, la talla y el coeficiente intelectual siguen este patrón, así como también las enfermedades como la hipertensión, el asma, etc.

Greenwood et al., (2006) postulan que el uso de endofenotipos es particularmente útil para reducir la heterogeneidad de la esquizofrenia asociada a diagnósticos más subjetivos, facilitando la detección de variables de riesgo y vías moleculares aberrantes.

Estos mismos autores también mencionan que el COGS (Consortium on the Genetics of Schizophrenia) había reportado anteriormente la heredabilidad significativa de doce endofenotipos primarios para la esquizofrenia, mediante estudios de asociación que han propuesto genes candidatos y estudios de ligamiento del genoma completo, que demuestran su utilidad para resolver la arquitectura genética de la esquizofrenia. Estos endofenotipos se midieron a través de la batería de tests del COGS.

Calkins et al., (2007) describen estos doce endofenotipos primarios:

- Supresión del P50: se midió con la grabación del PE (potencial evocado) a través de un registro de electroencefalograma (EEG). Analizando la latencia, la amplitud y la distribución de los PE se pueden hacer inferencias sobre el tiempo, nivel de procesamiento y localización anatómica de los mecanismos neuronales involucrados en el procesamiento de la información. El P50 es un componente relacionado con la actividad de la corteza auditiva primaria. Se mide a través de la escucha de estímulos de clic auditivo emparejados, separados por un breve intervalo interestímulo, y en población normal presenta una disminución en su amplitud en respuesta al segundo estímulo. Se piensa que este proceso refleja un mecanismo de habituación, de filtrado de información sensorial irrelevante, para proteger el sistema de un exceso de información. Los pacientes esquizofrénicos, sin embargo, no presentan la supresión del P50 en respuesta al segundo estímulo. (Digiacomio, Gómez, Gómez y Camacho, 2006).
- Movimientos oculares antisacádicos: son un tipo de movimiento consistente en dirigir la mirada al lado simétricamente contrario donde aparece el estímulo visual. Se ha visto que los esquizofrénicos no pueden evitar mirar hacia el lado donde aparece el estímulo, para luego hacer el movimiento de

la antisacada, lo que incrementa el tiempo de reacción del movimiento antisacádico (Pinzón-Amado, León-Martínez y Blanco-Díaz, 2007).

- Inhibición prepulso: se midió a través del reflejo de parpadeo por sobresalto, a través del EEG. La inhibición prepulso es la reducción en amplitud del reflejo de sobresalto cuando el estímulo productor de sobresalto (pulso) está precedido por un estímulo leve (prepulso) a intervalos cortos de anticipación. Los esquizofrénicos presentan déficits en la inhibición prepulso, por lo que no se produce en ellos una atenuación del reflejo de las respuestas de sobresalto (Corr, 2008).
- Atención: se midió con la versión Estímulos degradados del Continuous Performance Test (DS-CPT). Esta tarea consiste en monitorear las rápidas series de dígitos y responder tan rápido como sea posible presionando un botón cada vez que aparezca un 0 borroso. También se midió con la administración de la versión de pares idénticos del Continuous Performance Test (CPT-IP), tarea que también demanda memoria de trabajo. El CPT-IP requiere que los participantes respondan cuando dos estímulos idénticos aparecen en una fila dentro de una secuencia de 150 ensayos rápidos (Cogtest, 2006).
- Memoria de trabajo: se midió con el Letter-Number Span Test (LNS). En esta prueba se presenta a los participantes unos grupos de números y letras entremezclados. La prueba se administra bajo dos condiciones, la primera consiste en repetir las series en el orden presentado, y la segunda en ordenar las letras y los números presentados (números en orden ascendente y letras en orden alfabético).
- Memoria verbal: se midió con la segunda edición del California Verbal Learning Test (CVLT-II), que sirve para evaluar el aprendizaje verbal y la memoria declarativa. La administración de esta prueba incluye cinco ensayos de una lista de 16 palabras. El recuerdo es evaluado inmediatamente después de cada ensayo de aprendizaje, después de una administración de una segunda lista de 16 palabras (una condición de interferencia) y después de un retraso de 20 minutos.

Los últimos 6 endofenotipos se han medido con la CNB de la Universidad de Pennsylvania, que consiste en una batería de tests computarizados. Las baterías de pruebas neuropsicológicas suelen ser largas, requieren administradores expertos y evaluadores profesionales, además de ser propensas a errores de manejo de datos. Por este motivo se diseñaron los tests computarizados, que producen medidas cuantitativas del rendimiento en los dominios conductuales que pueden estar

vinculados a las funciones cerebrales (Gur et al., 2001). La CNB usa 8 tests para evaluar 6 dominios neurocognitivos, la puntuación se genera automáticamente y produce puntuaciones escalares para cada dominio (Calkins et al., 2007).

- Abstracción y flexibilidad mental: se midió con el Penn Conditional Exclusion Test. Los participantes tienen que decidir cuál de los cuatro objetos presentados no se relaciona con los demás en base a uno de los tres principios de clasificación (Thomas et al., 2016).
- Memoria facial: se midió con el Penn Face Memory Test. Consiste en enseñar a los participantes 20 caras en unas fotografías en blanco y negro, y que éstos traten de recordarlas (Gur et al., 2001).
- Memoria espacial: se midió con el Visual Object Learning Test. Es un análogo espacial del CVLT, que consiste en presentar a los participantes 20 formas euclidianas como estímulos de aprendizaje, a lo largo de cuatro ensayos, seguidos de un retiro del estímulo, usando nuevas formas de distracción para cada estímulo (Gur et al., 2001).
- Procesamiento espacial: se midió con el Computerized Judgment of Line Orientation. Se les muestra a los participantes dos líneas formando un ángulo y simultáneamente se les pide que indiquen las líneas correspondientes en una matriz. La dificultad de la tarea radica en la longitud de las líneas estímulo (Gur et al., 2001).
- Destreza sensoriomotora: se midió con el Computerized Finger-Tapping Task. El participante tiene que presionar la barra espaciadora tan rápido como le sea posible usando solo el dedo índice de la mano dominante o de la no dominante, con la mano en la posición indicada por el administrador (Da Silva et al., 2012).
- Procesamiento emocional: se midió con el Penn Emotion Recognition Test-40. Consiste en una tarea que presenta 40 fotografías en color de caras que muestran las expresiones de cuatro emociones. Los participantes tienen que decidir qué emoción muestra la persona, o seleccionar “No emoción” si la cara no muestra ninguna emoción (Ruocco et al., 2014).

Como vemos, estos endofenotipos se han medido a través de pruebas tanto neurofisiológicas como neurocognitivas. Profundizaremos en los endofenotipos neurocognitivos a continuación, refiriéndonos a los principales dominios cognitivos deteriorados en pacientes con esquizofrenia.

También cabe decir, como conclusión, que en la actualidad sigue habiendo investigación sobre los endofenotipos de la esquizofrenia. Se han descubierto endofenotipos adicionales a los doce endofenotipos primarios, y constantemente se descubren nuevos endofenotipos candidatos, por lo que no nos ocupa aquí revisar toda la bibliografía específica que hay sobre este tema.

CAPÍTULO II. DETERIORO COGNITIVO

Tanto los síntomas psiquiátricos (positivos y negativos), como las variables clínicas (edad de inicio, educación y género) se han relacionado con el deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Yu et al., 2015).

Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits sustanciales en la cognición social y la neurocognición, así como marcadas anomalías en cuanto a la motivación y el procesamiento de la recompensa. Estas anomalías se asocian con un pobre funcionamiento social, discapacidad y una reducida calidad de vida subjetiva (Lewandowski et al., 2016).

1. Principales dominios afectados

La esquizofrenia está asociada con deterioro en una amplia gama de dominios cognitivos. El hallazgo más consistente entre los estudios ha sido un deterioro generalizado visto a través de medidas neuropsicológicas, que persiste en todos los estadios clínicos de la enfermedad y a lo largo de toda la vida de los pacientes (Schaefer, Giangrande, Weinberger y Dickinson, 2013).

Sin embargo, Green, Horan y Sugar (2013) apoyan la división del deterioro cognitivo en dominios específicos, pues así nos son ofrecidas algunas pistas para saber los mecanismos causales del deterioro y su fisiopatología. El enfoque de los diferentes dominios deteriorados en la esquizofrenia también ha dado paso a la realización de ensayos clínicos de intervenciones psicofarmacológicas y de capacitación, así como a la creación de modelos de resultados funcionales y clínicos y la exploración de sustratos neuronales subyacentes.

La Batería Cognitiva Consensuada MATRICS se ha usado para evaluar el deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Jędrasik-Styla et al., 2015). Cabe decir que esta batería es similar a la batería del COGS para medir los endofenotipos. Los factores cognitivos que se han identificado han sido siete, los cuales representan los dominios principales del deterioro cognitivo en la esquizofrenia: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social. Los tests y pruebas que integran la MATRICS son los siguientes (I. Morales, 2014):

- Test del Trazo: Parte A (TMT). Para medir velocidad de procesamiento.
- Evaluación breve de la Cognición en Esquizofrenia: Codificación de símbolos (BACS-SC). Para medir velocidad de procesamiento.

- Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (HVLRT-R). Para medir aprendizaje verbal.
- Escala de Memoria de Wechsler- Tercera Edición: Span espacial (WMS-SS). Para medir memoria de trabajo.
- Test de Span de Letras y Números (LNS). Para medir memoria de trabajo.
- Batería de Evaluación Neuropsicológica: Laberintos (NAB). Para medir razonamiento y resolución de problemas.
- Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (BVRT-R). Para medir aprendizaje visual.
- Test de Fluencia de Categorías: Animales. Para medir velocidad de procesamiento.
- Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso: Manejo de Emociones (MSCEIT). Para medir cognición social.
- Test de Rendimiento Continuo- Pares idénticos (CPT-IP). Para medir atención/vigilancia.

Según Farreny (2010), los dominios cognitivos más afectados en la esquizofrenia y que han sido más ampliamente estudiados son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. A continuación los exponemos.

1.1. Atención

La atención es un estado neurocognitivo de preparación que consiste en focalizar selectivamente la conciencia, filtrando y rechazando la información irrelevante (Farreny, 2010).

En cuanto a la atención sostenida, la idea de que las personas con esquizofrenia sufren de una incapacidad para mantener la atención en las tareas tiene una larga tradición en las teorías del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Además, esta incapacidad podría socavar el desempeño en casi cualquier otra tarea, proporcionando una explicación causal de muchos otros déficits observados en esquizofrénicos (Hahn et al., 2012). Green (1996, citado en Hahn et al., 2012) concluyó que la atención sostenida es un déficit cognitivo básico en la esquizofrenia, relacionado con la resolución de problemas y la adquisición de habilidades. Cabe decir también que, a su vez, la capacidad atencional está relacionada con la memoria y las funciones ejecutivas (Farreny, 2010).

Según una revisión sistemática de los estudios de resonancia magnética funcional sobre la atención sostenida, se ha observado que los esquizofrénicos presentan errores de exactitud en las tareas, cuando son comparados con pacientes control, así como también presentan un aumento del tiempo medio de reacción. También se han observado mayores déficits en pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes con trastorno bipolar (Sepede et al., 2014).

Atendiendo a los resultados de un metaanálisis (Fioravanti, Bianchi y Cinti, 2012), en el cual los datos se recogieron mediante medidas de tiempo de reacción obtenidas en una variedad de técnicas y tareas, se vio que los pacientes con esquizofrenia tenían un tiempo de reacción más largo a los estímulos, y en particular, se vio que había una tendencia ligeramente más fuerte de que esto ocurriera entre pacientes hospitalizados. El tiempo de reacción está relacionado con la velocidad de procesamiento de la información (Nieto, 2016).

Por otro lado, Smid, Martens, de Witte, y Bruggeman (2013) sostienen que los pacientes esquizofrénicos estarían afectados en el cambio del foco de la atención, pero no en el mantenimiento del foco de la atención. El cambio del foco de la atención involucra los mecanismos necesarios para controlar la selección de la información, mientras que el mantenimiento de la atención involucra los mecanismos necesarios para implementar la selección de la atención. Por lo tanto habría un deterioro en el control de qué información seleccionar, mientras que la implementación de la selección en un estado de atención sostenida estaría intacto. Esto se midió con otras versiones del CPT: La CPTx (instrucciones de atención sostenida) y la CPTax (instrucciones de cambio de atención).

La prueba CPT-IP de la batería MATRICS implica la atención sostenida en una situación que también demanda memoria de trabajo. También se ha relacionado el desempeño en esta prueba con la agudeza visual, pero débilmente. Se ha relacionado significativamente con bajo rendimiento intelectual y capacidad funcional limitada (Nuechterlein et al., 2015).

Se ha encontrado también una asociación entre la atención sostenida y el funcionamiento social de los pacientes esquizofrénicos (Prieto, 2015).

Otro estudio (Mirzakhanian, Singh, Seeber, Shafer y Cadenhead, 2013) comparó el desempeño en la CPT-IP entre pacientes en riesgo o en su primer episodio y pacientes control. Se vio que los pacientes en riesgo presentaban un déficit en el procesamiento atencional de estímulos verbales con respecto a los pacientes control, pero este déficit era menos severo que en los pacientes de primer episodio.

Shen et al. (2014) pasaron pruebas a los participantes de su estudio, todos pacientes esquizofrénicos, para evaluar la atención en varios subdominios: atención focalizada, atención sostenida, atención dividida, atención alternante y atención selectiva. Concluyeron que había déficits significativos en la velocidad psicomotora, así como en las tareas de atención sostenida y atención dividida.

Prieto (2015), atendiendo a la clasificación de la atención en subdominios, sostiene que dentro de los fallos atencionales en la esquizofrenia se encuentran los siguientes:

- Atención selectiva: Los pacientes con esquizofrenia muestran un déficit en el momento de seleccionar estímulos relevantes y filtrar los estímulos distractores. También se ha observado un déficit para organizar la información a nivel de la selección de las respuestas.
- Atención sostenida: Se han observado problemas de impersistencia y de tenacidad atencional variable, ya que los pacientes esquizofrénicos cometen tanto errores de omisión (ausencia de respuesta) como de comisión (anticipación de respuesta).
- Atención dividida: Dificultades para realizar dos tareas controladas simultáneamente.

1.2. Memoria

La memoria es un proceso complejo mediante el cual un individuo codifica, almacena y recupera información (Spreen OSE, 1998, citado en Aas et al., 2013). Esta función cognitiva se divide en memoria declarativa y memoria no declarativa. La memoria declarativa incluye tanto la memoria episódica como la memoria semántica. Varias pruebas se usan para evaluar la memoria, entre ellas la Escala de Memoria de Wechsler (Aas et al., 2013) de la batería MATRICS. Cabe decir también que la memoria se encuentra involucrada en el aprendizaje, ya que Gross (1994, citado en Jáuregui y Razumiejczyk, 2011) la define como la función que retiene los aprendizajes.

La memoria declarativa es aquella que es voluntaria y consciente, y que se evalúa mediante pruebas de recuerdo libre, recuerdo señalado y reconocimiento. Estas pruebas requieren la recuperación consciente de la experiencia almacenada. Este tipo de memoria suele deteriorarse con la edad y se encuentra profundamente deteriorada en la enfermedad de Alzheimer. La memoria no declarativa, o procedimental (Cohen et al., 1997, citado en Lacruz, 2006), por el contrario, no requiere la recuperación consciente de la información, y se encuentra preservada en

el Alzheimer, así como también en la esquizofrenia (Pérez, Romero, Salazar y Ortega, 2016).

Dentro de la memoria declarativa, uno de los déficits cognitivos más robustos y comunes en la esquizofrenia se encuentra en la memoria episódica, que pertenece al sistema de memoria a largo plazo (Douet y Chang, 2014). La memoria episódica incluye la capacidad de recordar los acontecimientos específicos situados en tiempo y espacio, y se opone a la memoria semántica (también incluida en la memoria declarativa), que comprende hechos generales relacionados con el mundo pero sin referencia al tiempo y al espacio (Berna et al., 2016), es decir, ésta última guarda el conocimiento necesario para la utilización del lenguaje, elementos como información sobre las palabras y otros símbolos, significados, reglas, fórmulas o algoritmos necesarios para la resolución de problemas y adquisición de conceptos. Esta memoria se encuentra organizada de manera conceptual y su fuente es la comprensión del mundo cultural, mientras que la fuente de la memoria episódica es la estimulación sensorial (Klein, 1994, citado en Jáuregui y Razumiejczyk, 2011).

La memoria episódica, al registrar experiencias sensoriales inmediatas, tiene una capacidad inferencial limitada. Y la memoria semántica, como registra el conocimiento que se transmite por el lenguaje, posee entonces una vasta capacidad inferencial (Tulving, 1972, 1983; citado en Jáuregui y Razumiejczyk, 2011). También se han observado déficits en la memoria semántica de pacientes esquizofrénicos, pues un estudio hecho en Australia vio que los pacientes con esquizofrenia mostraban un desempeño significativamente peor que los pacientes controles en la recuperación semántica, y en tareas de reconocimiento semántico también presentaron dificultades para identificar el significado correcto de una palabra en presencia de alternativas (Rossell y Batti, 2008, citado en Vöhringer et al., 2013).

La información se clasifica en componentes verbales y viso-espaciales (Zhang, Picchioni, Allen y Touloupoulou, 2016). Por un lado, se ha visto que la memoria verbal está ampliamente deteriorada en la esquizofrenia. Para este tipo de memoria, las dificultades para organizar espontáneamente la información durante el proceso de codificación se considera uno de los principales mecanismos cognitivos disfuncionales de la memoria verbal en pacientes con esquizofrenia (Cirillo y Seidman, 2003, citados en Scala, 2013). Según Aas et al. (2013), varios estudios han demostrado que existe un deterioro significativo en la memoria episódica verbal de los pacientes con esquizofrenia.

En cuanto a la memoria visual, ésta ha sido poco investigada y por lo tanto, los mecanismos responsables de este tipo de deterioro todavía no se han entendido.

Sin embargo, pacientes esquizofrénicos han demostrado una memoria visual deteriorada. Los déficits en los patrones visuales y en la memoria espacial vistos en esquizofrénicos apoyan la evidencia de deterioro en la memoria visual, tal y como postulan Sweeney et al. (2000) y Bearden et al. (2006), citados en Scala (2013). También, como hemos comentado anteriormente, la memoria espacial ha sido considerada como un endofenotipo de la esquizofrenia.

Dentro del subdominio de la memoria episódica, se ha visto que la memoria autobiográfica está deteriorada y esto tiene un impacto negativo en los pacientes. La memoria autobiográfica abarca información que se relaciona directamente con el yo, cosa que permite, al recordar un evento, volver a ser la persona que estábamos siendo en ese momento. De este modo la memoria autobiográfica apoya al yo y le da un sentido de continuidad en el tiempo (Berna et al., 2016).

Un estudio reciente (Mehl, Rief, Mink, Lüllmann y Lincoln, 2010, citado en Berna et al., 2016) mostró que el deterioro de la memoria autobiográfica en pacientes con esquizofrenia era un predictor más fuerte de mal funcionamiento social que el deterioro de la memoria verbal episódica. Berna et al. (2016) han concluido, dado que la memoria autobiográfica proporciona una sensación de continuidad en el tiempo para el yo, que el deterioro en este dominio de la memoria puede ser uno de los mecanismos cognitivos que explican la falta de cohesión del yo que es tan común en la esquizofrenia.

Un metaanálisis (Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman y Farde, 2014) concluye que la memoria verbal y la memoria de trabajo, junto con la velocidad de procesamiento, son tres de los dominios con mayores impedimentos en pacientes con esquizofrenia. Salthouse (1996, citado en Knowles, 2015) definió la velocidad de procesamiento como el número de respuestas correctas que un individuo puede hacer dentro de un tiempo finito.

Finalmente, se ha visto un deterioro bastante importante en cuanto a la memoria de trabajo. La memoria de trabajo es la habilidad para mantener y manipular la representación interna de los estímulos que hay en nuestro ambiente (Lee et al., 2015).

El modelo inicial de la memoria de trabajo fue propuesto por Baddeley y Hitch, con tres componentes: un controlador atencional, un sistema ejecutivo central y dos sistemas de almacenamiento temporal: el bucle fonológico, encargado de procesar información a nivel lingüístico, y la agenda viso-espacial, encargada de procesar el material visual y espacial. Este modelo, más recientemente, ha sido revisado por Repovs y Baddeley, que han incluido un cuarto elemento: el *episodic buffer*, que

sería la memoria episódica operativa, regulada por el control ejecutivo y encargada de recibir los inputs de los subsistemas fonológico y viso-espacial, y de la memoria a largo plazo (Farreny, 2010).

En un estudio, se pasó la prueba LNS de la batería MATRICS a pacientes esquizofrénicos, junto a familiares de primer grado y a controles sanos de la comunidad. Se vio que los pacientes con esquizofrenia eran los que tenían peor desempeño en la prueba (Botero et al., 2013). Otros estudios habían mostrado el deterioro en la memoria de trabajo verbal y habían añadido que el desempeño era peor cuando se evaluaba la manipulación de la información y cuando la carga aumentaba progresivamente (Forbes et al., 2009; Kim et al., 2004, citados en Botero et al., 2013).

Otro estudio (Johnson et al., 2013) hizo completar a un grupo de pacientes esquizofrénicos y a un grupo de pacientes controles el WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) y la batería MATRICS completa para ver las correlaciones que había entre la memoria de trabajo y otros dominios cognitivos. Se vio que había una reducción sustancial en la capacidad de memoria de trabajo visual, cosa que demuestra que hay claramente un deterioro en la capacidad de almacenamiento de la memoria de trabajo en esquizofrénicos. También se vio que había correlación entre la memoria de trabajo y las habilidades cognitivas superiores, necesarias para completar estas pruebas. Otra cosa a destacar es la correlación entre memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, concluyendo que la capacidad de almacenamiento de la memoria de trabajo puede desempeñar un papel importante en las medidas de velocidad de procesamiento, pues una mayor capacidad de almacenamiento puede permitir a las personas procesar múltiples elementos en paralelo.

También cabe decir que, más específicamente, se ha apoyado el hecho de que las dificultades de almacenamiento de la memoria de trabajo podrían suceder por alteraciones en el proceso de codificación de la información a retener, más que en procesos relacionados con el mismo mantenimiento de la información (E. García, 2016).

La idea general es que los déficits en la memoria de trabajo son debidos a trastornos en la codificación y recuperación de los recuerdos, los cuales quedan mal registrados y son evocados con dificultad (Sharma y Antonova, 2003, citado en E. García, 2016).

La memoria de trabajo se plantea como una función elemental para el procesamiento de la información, y su disfunción puede comprometer a otros

procesos cognitivos superiores (E. García, 2016). Se puede concluir que la memoria de trabajo correlaciona con el rendimiento cognitivo en general, y que cualquier mejora en esta área probablemente tendrá un impacto positivo en aspectos amplios de la cognición (Johnson et al., 2013).

1.3. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades que permiten invocar el control voluntario de nuestra conducta. Estas funciones permiten al ser humano desarrollar y llevar a cabo planes, conformar analogías, obedecer reglas sociales, resolver problemas, adaptarse a circunstancias inesperadas, hacer muchas tareas simultáneamente y localizar episodios en tiempo y lugar. Las funciones ejecutivas también incluyen la atención dividida y la atención sostenida, así como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planificación y la regulación del comportamiento dirigido a metas. Vöhringer et al. (2013) también han propuesto el control inhibitorio y la fluidez como habilidades que se encuentran dentro de las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades cognitivas que optimizan los limitados recursos cognitivos de otras funciones como la atención, percepción, lenguaje o memoria (E. García, 2016). En conclusión, puede definirse como una función cerebral subyacente a la facultad humana de actuar o pensar no solo en reacción a estímulos sino también en reacción a objetivos y estados internos (Orellana y Slachevsky, 2013).

La flexibilidad cognitiva implica que la persona pueda variar el plan motor sobre la marcha, realizando las correcciones adecuadas al fin de la acción (Lozano y Acosta, 2009). A partir de las medidas de flexibilidad cognitiva en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) se ha podido ver el deterioro en las funciones ejecutivas (Fioravanti, Bianchi y Cinti, 2012). Los participantes, durante la realización de esta tarea, tienen que hacer coincidir unas tarjetas de respuesta de acuerdo con una de las tres categorías presentadas (color, forma y número). La prueba consiste en un máximo de 128 tarjetas y un mínimo de 60 tarjetas cuando las tres categorías se completan sin errores (Chen y Sun, 2017). De esta prueba se obtienen el número de categorías conseguidas y el número de errores de perseveración (Jaramillo, Ruiz y Fuentes, 2011). Durante la prueba, los pacientes deben desplazar la atención entre las diferentes dimensiones de los estímulos basándose en la retroalimentación. Se ha visto que los pacientes con esquizofrenia crónica y de primer episodio presentan dificultades para inhibir respuestas previamente aprendidas como incorrectas, y no cambian su atención a estímulos relevantes, por lo que se producen errores de

perseveración, es decir, perseveran en una respuesta antes mencionada como incorrecta (Orellana y Slachevsky, 2013).

En este mismo sentido, se han descrito problemas de planificación en pacientes esquizofrénicos. Estas disfunciones parecen asociadas a la incapacidad de poder inhibir la estimulación y los patrones de respuesta irrelevantes, por lo que habría una dificultad en la organización de una adecuada estrategia para alcanzar adecuadamente una meta (Crespo-Facorro et al., 2007, citado en E. García, 2016). También se ha visto un pobre desempeño en tareas que miden la capacidad de planificación, como en la Torre de Londres (Orellana y Slachevsky, 2013).

En cuanto a la fluidez, Farreny (2010) propone que la fluidez de pensamiento y de acción se verían afectadas, y los factores que podrían contribuir a esto serían los déficits a nivel de procesamiento, así como las dificultades para acceder al almacén cognitivo o para ejecutar las propias acciones con iniciativa. Un metaanálisis (Henry y Crawford, 2005, citado en Martin, Mowry, Reutens y Robinson, 2015) sugirió que los déficits en fluidez fonética y fluidez semántica en pacientes con esquizofrenia representan el funcionamiento ejecutivo general con la adición de un déficit de almacenamiento semántico.

Un estudio de Aponte, Torres y Quijano (2008) que midió la función ejecutiva global de pacientes esquizofrénicos con el Wisconsin Card Sorting Test encontró que había alteraciones específicas en cada una de las habilidades que la conforman. Se vio afectada la capacidad para orientarse y enfocarse sobre un estímulo, así como la habilidad para mantener la atención durante periodos prolongados (atención y concentración). Se vio alterada también la capacidad de establecer semejanzas y diferencias en base a agrupamiento de objetos (clasificación). Otra capacidad alterada fue la de elaborar y poner en marcha un plan estratégicamente organizado para conseguir una meta (planificación). También se encontraron dificultades para retener información al mismo tiempo que se operaba con ella para llevar a cabo tareas complejas (memoria). Por último, en cuanto a la flexibilidad cognitiva, se observaron dificultades en la capacidad de inhibición, pues había problemas para interrumpir una determinada respuesta cuando ya había sido automatizada así como dificultades para alternar entre distintos criterios de actuación necesarios para responder a las demandas cambiantes de una tarea.

1.4. Cognición social

Se han comentado anteriormente los dominios de la neurocognición que los estudios han considerado durante años, con evidencias sólidas, que están más deteriorados en la esquizofrenia. Estos estudios en cognición básica son numerosos, sin

embargo, la cognición social también ha empezado a ser objeto de las investigaciones desde mediados de los años 90.

Por otro lado, Green y Harvey (2014) postulan que el estudio de la cognición social está en cierto modo menos desarrollado que el de la neurocognición. Un grupo de trabajo del NIMH concluyó que los dominios de la cognición social no estaban tan bien definidos como los de la neurocognición, y que las tareas cognitivas sociales con las que se pretenden medir los dominios tienen deficiencias importantes (Green et al., 2008, citado en Green y Harvey, 2014).

La cognición social hace referencia a las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, y que incluyen los procesos involucrados en percibir, interpretar y generar respuestas a las intenciones, disposiciones y conductas de otros (Brothers, 1990, citado en Jaramillo, Ruiz y Fuentes, 2011). Al igual que los otros aspectos de la cognición, la cognición social es un concepto que comprende varios subdominios y procesos. La declaración del consenso del NIMH sobre la cognición social en la esquizofrenia identificó cinco dominios: la teoría de la mente (ToM), la percepción social, el conocimiento social, el estilo atribucional y el procesamiento emocional (Savla, Vella, Armstrong, Penn y Twamley, 2013).

ToM: “Habilidad para representar los estados mentales y/o hacer inferencias sobre las intenciones de otros” (Penn, Sanna y Roberts, 2008, citado en Gutierrez, 2013).

Percepción social: Habilidad para identificar roles sociales, reglas sociales y el contexto social a partir del procesamiento de claves no verbales, paraverbales y/o verbales (Green et al., 2008, citado en Gutierrez, 2013)

Conocimiento social: “Conciencia de los roles, reglas y metas que caracterizan las situaciones sociales y guían la interacción social” (Green et al., 2008, citado en Gutierrez, 2013). Está muy relacionado con la percepción social (Hernández, Ricarte, Ros y Latorre, 2013).

Estilo atribucional: Explicaciones que las personas generan en relación con las causas de eventos positivos o negativos (Gutierrez, 2013).

Procesamiento emocional: Percepción y uso de las emociones (Green et al., 2008, citado en Gutierrez, 2013)

La cognición social es un dominio que ha sido incluido en la batería MATRICS, aunque en el momento de consensuar los diferentes dominios que integraban la

batería ésta no cumplía con los requisitos. Se acabó incluyendo este dominio dada la importante relación que presentaba con la funcionalidad y la calidad de vida de las personas con esquizofrenia, bien como variable per se o bien como variable mediadora entre la neurocognición y la funcionalidad (Rodríguez-Jimenez et al., 2013).

En el metaanálisis de Savla, Vella, Armstrong, Penn y Twamley (2013) se encontraron dos metaanálisis previamente publicados sobre la ToM en la esquizofrenia y uno sobre la percepción facial de las emociones, que demostraban déficits robustos en estos dominios. Se vio también que esto reflejaba el hecho de que hay muchos estudios sobre estos dominios en comparación con los otros dominios de la cognición social. En este mismo metaanálisis los autores examinaron todos los dominios, y concluyeron que los pacientes esquizofrénicos mostraban peor rendimiento que los pacientes controles en todos ellos. No encontraron, sin embargo, diferencias significativas en estilo atribucional entre pacientes con esquizofrenia y pacientes controles sanos. Finalmente destacaron la importancia de una mayor investigación sobre la percepción social y el procesamiento emocional, ya que éstos mostraron algunos de los mayores tamaños del efecto.

Ventura, Wood, Jimenez y Hellemann (2013) sugirieron que en pacientes con esquizofrenia, uno de los déficits en cognición social más estudiados es el procesamiento emocional, el cual ha sido asociado al reconocimiento facial. Éste se compone de capacidades perceptivas y cognitivas necesarias para identificar, codificar, reconocer y recordar caras (Lee et al., 2011, citado en Ventura et al., 2013). Estos autores concluyen en su estudio que los procesos perceptivos están asociados a habilidades cognitivas sociales como el reconocimiento facial, y que éstas están constantemente influenciadas por las habilidades neurocognitivas, todo lo cual contribuye a la capacidad de reconocer las emociones en tareas de estímulos faciales y en tareas de prosodia.

Por otro lado, Serret (2015) dice que el procesamiento emocional se ha medido en los estudios a través de tareas en las que se presentan fotografías de caras de personas para identificar en ellas las seis emociones básicas (alegría, miedo, tristeza, asco, sorpresa o vergüenza), y que los pacientes con esquizofrenia muestran un deterioro en comparación con sujetos sanos en este tipo de tareas. Esta misma autora también dice que parece ser que la dificultad para reconocer las emociones es una característica permanente desde el inicio de la enfermedad. Ha observado también que en numerosos estudios se ha demostrado que los pacientes

esquizofrénicos tienen más dificultad para reconocer las emociones negativas y las caras neutras, ante las cuales suelen identificar emociones negativas.

Aunque antes comentábamos que no se habían encontrado diferencias significativas en cuanto al estilo atribucional de pacientes esquizofrénicos y de pacientes controles, según Serret (2015), se ha visto en Penn, Jones y Munt (2005) que uno de los sesgos atribucionales en pacientes con esquizofrenia es la tendencia a saltar a las conclusiones de forma precipitada, sin permitir que sus juicios se basen en la evidencia. Serret (2015) concluyó en su estudio que los pacientes esquizofrénicos tenían tendencia a un estilo atribucional moderado, aunque el 35,5% presentó valores cercanos al estilo explicativo positivo, estilo que se refiere a la tendencia a explicar los malos sucesos en base a una causa externa a uno mismo, cosa muy común entre los pacientes psicóticos.

En cuanto a la percepción social, se ha visto que la percepción de la relación forma parte de este dominio, y ésta se encarga de evaluar, por ejemplo, el tipo de relación que opera en una interacción entre personas (Fiske y Haslam, 2005, citado en Vaskinn, Fiske y Green, 2016). Vaskinn, Fiske y Green (2016), en su estudio, pasaron un test llamado RAD (Relationships Across Domains) a pacientes esquizofrénicos y a pacientes controles, y vieron deterioro significativo en todas las variables del RAD en comparación con el grupo control. Concluyeron que este deterioro en la percepción de la relación en la esquizofrenia era comparable al deterioro que se había observado anteriormente en otros estudios.

Por último, la ToM ha sido muy estudiada en el campo de los trastornos del espectro autista, sin embargo, el deterioro en este dominio es distinto en la esquizofrenia. Frith (1992, citado en Serret, 2015) hace una analogía entre el autismo y la esquizofrenia para explicar los síntomas ante un deterioro de la ToM: el paciente esquizofrénico sabe que existen estados mentales en el otro, pero pierde la capacidad para deducirlos; sin embargo, el niño autista no sabe que existen dichos estados mentales.

Gutierrez (2013) ha postulado que la revisión de estudios sobre ToM en esquizofrenia permite identificar una serie de procesos asociados, tales como falsas creencias de primer y segundo orden, atribución de intenciones, comprensión del lenguaje encubierto (ironía, metáforas, engaño, humor e insinuaciones), comprensión de “meteduras de pata” o *Faux pas* e inferencia de estados mentales a través de la expresión de la mirada.

Scherzer, Leveillé, Achim, Boisseau y Stip (2012) pasaron cinco tests que medían estos procesos asociados a la ToM a un grupo de pacientes esquizofrénicos y a un grupo de pacientes control. No encontraron diferencias significativas en cuanto a la inferencia de estados mentales a través de la mirada. En el test de Faux pas observaron que los pacientes esquizofrénicos tenían más dificultad que los controles para reconocer “meteduras de pata”, explicar en qué consistían éstas y lo que sentía la parte agraviada. En un test llamado Strange Stories vieron que los pacientes con esquizofrenia realizaban inferencias significativamente inferiores del estado mental y también del estado físico del protagonista de las historietas. En otra prueba llamada Conversaciones e Insinuaciones, en la que se hacen dos tipos de pregunta a los sujetos (de respuesta espontánea y de opción múltiple), encontraron que los pacientes con esquizofrenia rendían significativamente peor en comparación con el grupo control independientemente del tipo de respuesta. En la Hinting task, prueba consistente en identificar un mensaje transmitido de forma indirecta en una interacción social, se observó que los pacientes esquizofrénicos realizaban menos inferencias correctas que el grupo control.

Ha habido muchos estudios que han puesto de manifiesto que los pacientes con esquizofrenia tienen comprometida su capacidad para inferir los estados mentales de otras personas y para atribuirse ellos mismos estados mentales (Brune, 2003, 2005, citado en Serret, 2015).

Siguiendo con lo comentado por Frith, Sánchez (2014) refiere que la persona esquizofrénica conoce bien que los otros tienen mentes, pero han perdido la habilidad para inferir los contenidos de esas mentes, sus creencias e intenciones. Sin embargo y a pesar de esto, el esquizofrénico aún puede tener habilidad para las conductas rutinarias en la interacción con otras personas, cuando no se requieran esas inferencias.

Otra cosa que han visto Scherzer, Leveillé, Achim, Boisseau y Stip (2012) en los estudios que han revisado es que las inferencias que hacen los esquizofrénicos son demasiado simplistas, y que esto está respaldado por datos que muestran que los pacientes tienden a describir en fotografías la apariencia física de las personas en lugar de su estado mental. La cuestión es que o bien hacen interpretaciones excesivamente simplistas del estado mental de otros, o bien ignoran completamente ese estado mental.

Sánchez (2014), por otro lado, hace referencia al modelo de continuidad de Pragmatics and cognition (1997) en el déficit de la ToM, que realiza una clasificación que va desde una ToM absolutamente deteriorada en pacientes con esquizofrenia hasta una hiper-ToM, ésta última relacionada con una sobreatribución de estados mentales como causa de los estados paranoides. Esta alteración se manifiesta, por ejemplo, en los delirios de control externo y persecución.

Hardy-Baylé y colaboradores (1994, 2003, citado en Sánchez, 2016) han defendido que el deterioro de la ToM en la esquizofrenia está relacionado con el déficit en las funciones ejecutivas. Sánchez (2014) dice que el bajo rendimiento de los pacientes en las pruebas puede estar relacionado no sólo con la monitorización (es decir, el control) de sus propias acciones, sino también con la inadecuada representación de los estados mentales de otros y con la dificultad para integrar contextualmente la información.

Gutiérrez (2013) también menciona un trabajo previo de Langdon, Coltheart, Ward y Catts (2002), donde se encontró que la dificultad en el reconocimiento de metáforas estaba asociada a anomalías en el procesamiento semántico en pacientes con esquizofrenia, siendo éste necesario para encontrar un significado al discurso que sea contextualmente relevante. Sin embargo, la autora concluye que este tema requiere de más investigación que profundice en la comprensión de la ToM y sus principales componentes, ya que parece no haber mucho consenso entre los investigadores.

Otro aspecto a comentar es que Green y Harvey (2015) postulan que los metaanálisis hechos hasta el momento indican que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultad para entender las intenciones de los demás cuando se les presenta una tarea consistente en un panel con dibujos animados, así como también tienen dificultad para inferir las creencias de los demás cuando se les presentan tareas de historias simples escritas.

Algunos pacientes con esquizofrenia construyen creencias a partir de representaciones subjetivas de la realidad y tienen dificultades para distinguir entre subjetividad y objetividad, con lo cual mantienen falsas creencias en forma de convicciones delirantes (Sánchez, 2016).

2. Etiopatogenia

Como hemos visto, la esquizofrenia presenta heterogeneidad en cuanto a sus fenómenos clínicos. Es por este motivo que, para comprender la naturaleza de la enfermedad y del deterioro cognitivo asociado a ella, hay que tener en cuenta también la heterogeneidad de los factores patogénicos (Hemsley, 2009).

La etiopatogenia de la esquizofrenia es aún desconocida, pero la evidencia de muchas líneas de investigación indica que probablemente hay muchos caminos que conducen a las diversas manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Wolfgang y Jürgen (2015) postulan lo siguiente:

- La investigación genética tiene bastante fuerza en el campo de la etiopatogenia de la esquizofrenia. Se apunta a un modelo poligénico en el que múltiples genes de susceptibilidad crean una predisposición al desarrollo del trastorno. La predisposición genética interactúa con factores ambientales tales como la estación del año en la que nace el individuo y las complicaciones obstétricas, el estrés y las infecciones víricas (Sarkar, Marchetto y Cage, 2015). Los recientes estudios de asociación del genoma completo convergen en los genes implicados en la regulación de las actividades sinápticas, el neurodesarrollo y las funciones inmunes.
- Además de estos factores neurobiológicos, los factores psicosociales también están involucrados en la patogénesis de la esquizofrenia. Los estudios implican factores como la saliencia aberrante, el salto a las conclusiones y los sesgos en la integración de la evidencia en la formación de los síntomas psicóticos.
- Otro aspecto puede surgir a través de la investigación sobre los procesos patogénicos socioambientales. Sin embargo, estos enfoques todavía están lejos de la relevancia clínica.

2.1. Neuroquímica y actividad sináptica

Se ha visto que las variaciones en los genes que codifican las vías sinápticas están implicadas de forma consistente en las causas de la esquizofrenia. Aunque su impacto sigue siendo una cuestión abierta, un déficit en la actividad sináptica proporciona un modelo atractivo para explicar la etiología cognitiva de la esquizofrenia (Sarkar, Marchetto y Cage, 2015).

Actualmente, las teorías más aceptadas son la hipofunción del sistema glutamatérgico y la sobreactivación del sistema dopaminérgico. Adicionalmente también se han vinculado los sistemas gabaérgico, serotoninérgico y colinérgico.

Hay que decir, además, que todos estos sistemas interactúan entre sí modulando el desarrollo del sistema nervioso y la supervivencia de las células. Aunque hay que destacar que, con el paso de los años, la principal teoría ha sido la que involucra el neurotransmisor relacionado con las emociones, el movimiento y la muerte neuronal: la dopamina (Avila-Rojas, Sandoval-Zamora y Pérez-Neri, 2016).

De todos modos, en este trabajo vamos a proponer los sistemas glutamatérgico, gabaérgico y dopaminérgico por ser los que más se relacionan con el deterioro cognitivo, al mismo tiempo que hablamos de cómo interaccionan en una enfermedad como la esquizofrenia.

❖ *Sistema glutamatérgico y sistema gabaérgico*

La hipótesis glutamatérgica ha suscitado muchísimo interés en los últimos años.

En primer lugar hay que hacer una distinción entre el glutamato y el GABA, pues el glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, mientras que el GABA es el neurotransmisor que actúa inhibiendo el sistema nervioso central.

Los receptores AMPA y NMDA son canales iónicos regulados por el glutamato, median la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central y su activación produce permeabilidad para la conducción de sodio y calcio. Estos dos receptores intervienen en procesos fisiológicos de crucial importancia, tales como el desarrollo neuronal, la percepción sensorial o los procesos de aprendizaje y memoria (Álvarez, 2016).

Los receptores NMDA, en particular, desempeñan un papel importante en la neurotransmisión excitadora, la plasticidad cerebral y la excitotoxicidad. Los mecanismos de plasticidad cerebral son los que subyacen al aprendizaje y la memoria, procesos que, como ya hemos visto, están severamente alterados en la esquizofrenia (Rojas, 2015). Se ha visto que determinadas drogas antagonistas (que provocan una hipofunción glutamatérgica) de los receptores NMDA, como la ketamina y la fenciclidina, producen síntomas que imitan los de la esquizofrenia, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Es por esto que se ha postulado la hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA como una de las causas de la esquizofrenia (Álvarez, 2016). Se ha propuesto en un artículo que, como resultado de la hipofunción de NMDA, se podrían generar déficits sensoriales y cognoscitivos generalizados, así como afectaciones en la memoria, el aprendizaje, los síntomas negativos y positivos y las disfunciones ejecutivas.

Según Stone (2011) se planteó la teoría de que los receptores NMDA expresados en interneuronas GABAérgicas eran particularmente sensibles a los antagonistas del

receptor NMDA, y que la resultante reducción del tono inhibitorio que ejerce GABA conduce a la desinhibición de las neuronas de proyección glutamatérgica, lo que conduce a una liberación excesiva de glutamato, y a su vez provoca la excitotoxicidad. Esto se traduce de la siguiente manera: en la esquizofrenia, la hipofunción de los receptores NMDA en las interneuronas GABAérgicas hace que este tipo de neuronas que se encargan de inhibir no funcionen correctamente, por lo que habría una hiperactividad glutamatérgica. Esto generaría un aumento de las salidas excitatorias desde la corteza prefrontal hacia estructuras subcorticales, generando la excitotoxicidad (Morales, Pérez y Fuenzalida, 2015).

Como conclusión, Morales, Pérez y Fuenzalida (2015) proponen que la transmisión GABAérgica está disminuida pre-sinápticamente, lo cual conduce a una reducción de la eficacia sináptica inhibitoria y una pérdida del balance inhibitorio/excitatorio requerido para el funcionamiento cerebral normal.

Otro aspecto importante es que, tal y como comentan Guptay y Kulhara (2010), se ha postulado que el glutamato podría ser el vínculo entre las teorías del neurodesarrollo y la neurodegeneración, que detallaremos más adelante en este trabajo. Como hemos visto, el glutamato desempeña un papel en el desarrollo neuronal. En la adolescencia, está implicado en la plasticidad cerebral y la poda sináptica (hablaremos de esto más adelante), y en la vejez está implicado en la neurodegeneración a través de la excitotoxicidad.

❖ *Sistema dopaminérgico*

Rojas (2015) hace notar que este es el sistema que ha recibido mayor atención respecto a las alteraciones neuroquímicas de la esquizofrenia. Las neuronas dopaminérgicas son muy variadas, y la mayor parte de ellas se encuentran en diversos núcleos del mesencéfalo, y desde ahí envían fibras a diversas regiones corticales y subcorticales. Esto da origen a los sistemas dopaminérgicos, que son el nigro-estriatal, el mesolímbico, el mesocortical y el tubero-infundibular. Los sistemas mesolímbico y mesocortical son los que están relacionados con la sintomatología de la esquizofrenia:

- Sistema mesolímbico: Se encarga de la modulación de las respuestas de gratificación y la motivación. Está asociado con los mecanismos de recompensa y las emociones, y la disfunción de esta vía se asocia con los síntomas positivos de la esquizofrenia, así como con los síntomas agresivos y hostiles (Álvarez, 2016). La alteración que veríamos en este sistema es una hiperactivación dopaminérgica en el receptor D2 (Oliván, 2016), el cual

es el principal receptor dopaminérgico sobre el que actúan los fármacos antipsicóticos.

- Sistema mesocortical: Son mecanismos dopaminérgicos que se encuentran en la corteza prefrontal y que están asociados con las funciones cognitivas. La disfunción de esta vía se asocia con los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia. La alteración que veríamos en este sistema es una hipoactivación en el receptor D1 (Oliván, 2016), relacionado con las funciones cognitivas.

Álvarez (2016) propone también en su trabajo que la hipofunción de este sistema se daría por la hiperactividad excitotóxica del sistema glutamatérgico.

Barch y Ceaser (2012) proponen en su trabajo un mecanismo común para explicar el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, que implica la corteza prefrontal dorsolateral y sus interacciones con otras regiones del cerebro, así como la influencia de los sistemas de neurotransmisores GABA, dopamina y glutamato. Si bien ya hemos comentado anteriormente que hay déficits en una amplia gama de dominios tales como la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, la memoria episódica, la velocidad de procesamiento, la atención y la inhibición, un número de investigadores han argumentado que existe un mecanismo común que contribuye a problemas cognitivos a través de esta variedad de dominios, y este mecanismo consiste en la incapacidad para representar activamente la información del contexto en la memoria para guiar el comportamiento dirigido a metas.

Ya Cohen y sus colegas (citado en Barch y Ceaser, 2012) propusieron la hipótesis, desde el modelo computacional, de que la función intacta de la dopamina en la corteza prefrontal dorsolateral era la responsable del procesamiento de la información, y que una perturbación en este mecanismo era el responsable del deterioro cognitivo en los diferentes dominios. Así pues, se verían afectadas la memoria de trabajo, la atención y la inhibición, pues estos dominios requieren la representación activa de la información del contexto para una función eficaz. Más tarde se habló de la función de control cognitivo proactivo, en contraposición al modo reactivo de control cognitivo. El modo proactivo de control cognitivo es como una forma de “selección temprana”, en la que la información relevante para el comportamiento dirigido a metas se mantiene activamente de una forma sostenida o anticipatoria, antes de la ocurrencia de eventos cognitivamente exigentes. Esto permite una desviación óptima de la atención, la percepción y los sistemas de acción de manera que quedan orientados a objetivos (estos objetivos pueden ser iniciar una conversación, organizar un viaje de negocios, etc.). En cambio, el modo reactivo de

control cognitivo hace que la atención se movilice después de que se detecte un evento de alta interferencia (por ejemplo, estímulos de distracción que hacen que te veas en la necesidad de recuperar el tema de conversación, tal y como les pasa a los esquizofrénicos). En resumen, el control proactivo se basa en la anticipación y la prevención de la interferencia, mientras que el control reactivo se basa en la detección y la resolución de la interferencia después de su aparición.

Entonces, volviendo al tema de la dopamina, esta teoría acabada de explicar postula que el control proactivo depende de la información representada en la corteza prefrontal dorsolateral, y que la actualización y el mantenimiento de esta información depende de las entradas precisas de los sistemas dopaminérgicos en la corteza prefrontal. De este modo, las personas con una actividad prefrontal desordenada debido a una mala función dopaminérgica dependerán más del control reactivo, tal y como les pasa a los esquizofrénicos. Se ha visto en un meta-análisis de Minzenberg y colegas (citado en Barch y Ceaser, 2012) evidencia robusta para una actividad reducida en el córtex prefrontal dorsolateral en la esquizofrenia.

Como conclusión, podríamos decir que hay una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal dorsolateral en los pacientes esquizofrénicos, debido a esa pérdida del balance inhibitorio/excitatorio del que hablábamos anteriormente, requerido para el funcionamiento cerebral normal.

2.2. Neurodesarrollo y neurodegeneración

La proposición de que la esquizofrenia puede tener sus raíces en el desarrollo temprano del cerebro se remonta a Kraepelin y Bleuler, ya que ambos encontraron alteraciones neurológicas y de comportamiento en las historias de la infancia de sus pacientes adultos. Otros autores como Bender y Watt describieron anomalías similares, pero la teoría de que la esquizofrenia puede ser un trastorno del neurodesarrollo fue propuesta por primera vez por Thomas Clouston. Más adelante, el avance de la tecnología de la investigación dio lugar a la investigación de la neurobiología de la esquizofrenia. A medida que los científicos fueron descubriendo más datos sobre el desarrollo neuronal normal y la neurogénesis, se pensó que las alteraciones neurológicas vistas en la esquizofrenia eran el resultado de un neurodesarrollo anormal. Cada vez se apoyó más la teoría del neurodesarrollo en la esquizofrenia, a partir de la evidencia acumulada de varios tipos de estudios. Sin embargo, esta teoría dejó varias preguntas sin respuesta.

Por otro lado está la teoría neurodegenerativa, que tiene sus inicios en las descripciones dadas por Kraepelin, quien popularizó el término “*dementia praecox*”.

Inherente a la definición de este término estaba la afirmación de un supuesto descenso crónico que es típico de los trastornos neurodegenerativos. Estudios de varios tipos, incluyendo la neuroimagen, las funciones cognitivas y la histopatología cerebral postmortem se han hecho para apoyar esta hipótesis (Guptay y Kulhara, 2010).

Una comparación entre ambas teorías, según Guptay y Kulhara (2010), sería errónea, pues ningún investigador ha afirmado nunca que la esquizofrenia sea del todo un trastorno del neurodesarrollo o únicamente un trastorno neurodegenerativo. Por este motivo, ambas teorías son válidas, complementarias y no exclusivas, ya que pueden explicar de forma individual ciertos fenómenos observados en el inicio y el curso de la esquizofrenia, y juntas, pueden explicar el inicio, el curso y la evolución.

Por lo tanto, a continuación vamos a detallar las dos teorías.

❖ *Esquizofrenia como trastorno del neurodesarrollo*

Según Cabrera, Michel y Cruzado (2017), el modelo del neurodesarrollo se basa en alteraciones morfológicas y estructurales que lesionan a la persona en dos eventos (hipótesis del doble impacto o “two hits”). Esta hipótesis del doble impacto lo que viene a decir es que tanto los factores genéticos como los factores ambientales perturban el desarrollo temprano del sistema nervioso central, esto es, los factores tempranos (“first hit”) producen una vulnerabilidad a largo plazo a un “second hit” que posteriormente conduce a la aparición de los síntomas de la esquizofrenia (Maynard, Sikich, Lieberman y LaMantia, 2001). Los factores que intervienen en los dos eventos son múltiples e incluyen infecciones, complicaciones del embarazo y el nacimiento y estresores de tipo social.

Buoli, Serati, Caldioli, Cremaschi y Altamura (2017) postulan que hay tres fases básicas en el desarrollo del cerebro:

-Embarazo y gestación: Desarrollo de las neuronas y sus conexiones o sinapsis.

-0-6 años: La materia gris aumenta (a los 6 años de edad el cerebro ya presenta el 95% del peso que tendrá en la edad adulta).

-6 años-adolescencia y adultez temprana: desarrollo de la materia blanca (mielinización) y remodelamiento de las sinapsis (pruning o poda sináptica), lo cual es esencial para la maduración de un gran número de procesos cognitivos (Guilera, 2015).

Cada una de estas fases es particularmente sensible a daños específicos que pueden afectar al desarrollo cerebral. Pino, Guilera, Gómez-Benito, Najas-García, Rufián y Rojo (2014) explican en su artículo los siguientes factores:

- Alteraciones pre y perinatales: Infecciones de la madre durante el embarazo, estación y lugar de nacimiento, complicaciones obstétricas como hipoxia, cesárea complicada, el hecho de ser prematuro, incompatibilidad del Rh.
- Alteraciones del desarrollo: Anormalidades físicas menores se han visto asociadas a la esquizofrenia (menor circunferencia craneal en el momento del nacimiento que sugiere un retraso en el crecimiento cerebral, orejas de implantación baja, paladar ojival, velo del paladar más alto, lengua surcada, epicanto, paladar hendido, telecanto y gran brecha entre los primeros y segundos dedos de los pies). También se ha visto asociado a la enfermedad un retraso en los hitos del desarrollo infantil y menor funcionamiento social y de inteligencia general, así como disfunción motora.
- Alteraciones neuroquímicas: Alteraciones en algunas señalizaciones moleculares específicas que intervienen en la formación y organización celular, lo que da estructura y funcionamiento al cerebro (moléculas como la reelina, NCAM...).
- Genética y ambiente: Las moléculas mencionadas anteriormente están controladas por genes específicos relacionados con el desarrollo y con los trastornos de la maduración pre y postnatal del cerebro, como la neuroregulina 1. Se ha visto que ratones carentes de la expresión del gen neuroregulina 1 presentan anomalías conductuales y neurofisiológicas similares a la esquizofrenia (Guilera, 2015).

Factores medioambientales también estarían implicados en la etiología de la esquizofrenia, y éstos podrían ser el estrés, el abuso de sustancias como el cannabis y otras drogas, adversidades sociales durante la infancia o la adolescencia y asilamiento social.

- Alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo: Aquí los datos de los estudios no son concluyentes y existe dilema sobre si el deterioro es progresivo o estable, y por lo tanto, hay dilema a la hora de apoyar la hipótesis del neurodesarrollo o la hipótesis neurodegenerativa. Sin embargo, Pino, Guilera, Gómez-Benito, Najas-García, Rufián y Rojo (2014) concluyen que, en conjunto, los estudios sobre el tema parecen indicar que existe un déficit cognitivo general en todas las áreas, y aunque no es posible definir un perfil característico de deterioro cognitivo en la esquizofrenia, éste es evidente ya desde la fase prodrómica de la enfermedad.

Gupta y Kulhara (2010) propusieron en su artículo el modelo del neurodesarrollo tardío, que viene a decir lo siguiente: Durante la adolescencia normal, se observan cambios que son indicativos de los cambios que se producen en la estructura y

funcionamiento del cerebro. Hay una disminución en el sueño delta que aparece en el EEG, una disminución del volumen de materia gris cortical y una disminución del metabolismo prefrontal. En pacientes con esquizofrenia, hay decrementos más pronunciados en estos parámetros, lo que apoya la posibilidad de una exageración del proceso normal de poda sináptica que se produce como un proceso normal durante la adolescencia.

Por último, vinculando este modelo con el deterioro cognitivo observado en la esquizofrenia, Orellana, Slachevsky y Silva (2006) concluyen que toda esta acumulación de influencias genéticas y no genéticas produciría lesiones a nivel del cerebro. Por lo tanto, existirían alteraciones desde el embarazo hasta la adolescencia en el neurodesarrollo, las cuales podrían determinar alteraciones anatómicas y funcionales de la comunicación y de la conectividad neuronal. Las anomalías cerebrales que se han identificado en la esquizofrenia han implicado múltiples áreas y las conexiones entre ellas: corteza frontal y temporal, tálamo, hipocampo, ganglios basales y cerebelo. En estas áreas se darían alteraciones en los circuitos neuronales y en los neurotransmisores. Todo esto produciría una alteración en los procesos cognitivos fundamentales ubicados principalmente en la corteza prefrontal, como las funciones ejecutivas. Adicionalmente, también habría un deterioro en procesos cognitivos de segundo orden, como la memoria, el lenguaje y la emoción.

Otro aspecto que refuerza el modelo del neurodesarrollo es que los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia se observan muchos años antes de que se produzca el primer episodio psicótico, incluso hasta 25 años antes.

Sin embargo, es necesario evaluar qué alteraciones de orden neuroanatómico son producto de la evolución de un cerebro que funciona de forma alterada y cuáles son las alteraciones que están en la misma base de la patología. Pero de todos modos resulta evidente que la esquizofrenia está estrechamente relacionada con alteraciones en el desarrollo neuropsicológico normal, así que cuanto más temprana sea la intervención más posibilidades habrá de obtener resultados satisfactorios y significativos (Selma, 2008).

❖ *Esquizofrenia como trastorno neurodegenerativo*

La esquizofrenia es una enfermedad que cursa a brotes. La psicosis, es decir, los síntomas positivos de la esquizofrenia, casi siempre surgen en la adolescencia tardía o adultez temprana. Al examinar el curso clínico de la enfermedad se ha visto que algunos pacientes presentan un curso crónico, con una probabilidad de deterioro que se correlaciona con el número de brotes psicóticos y la duración de los

síntomas. El curso estático es poco frecuente en la esquizofrenia (Pino, Guilera, Gómez-Benito, Najas-García, Rufián y Rojo, 2014).

El paciente con esquizofrenia cada vez va teniendo mayor gravedad en manifestaciones cognitivas. Hay progresión, la enfermedad acaba en una residualidad. Se ha observado un deterioro cognitivo que nos hace pensar en que la esquizofrenia es degenerativa, al igual que las demencias.

También se ha observado que el curso deteriorante es paralelo a la enfermedad, es decir, el déficit más intenso tiene relación con esas fases de patología activa. A más fases de patología activa o psicosis, más deterioro cognitivo.

El deterioro cognitivo es sobre todo más grave durante los primeros cinco años de la enfermedad (Guilera, 2015).

Pino, Guilera, Gómez-Benito, Najas-García, Rufián y Rojo (2014) hacen notar la existencia de varios estudios que apoyan la existencia de cambios en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia que podrían estar reflejando el efecto degenerativo que tiene la enfermedad sobre el cerebro. Estos cambios son los siguientes:

- Alteraciones estructurales y conectividad cerebral: Uno de los hallazgos más significativos es la reducción del lóbulo temporal. El volumen del lóbulo frontal también se ha visto reducido en comparación con controles sanos. Otros estudios han mostrado un volumen hipocampal menor, así como diferencias en áreas como los ganglios basales o cavum septum pellucidum en pacientes con esquizofrenia respecto a individuos sanos. También se ha reportado una reducción anual del tálamo en adolescentes con esquizofrenia. En conclusión, las reducciones considerables del tamaño en estas áreas cerebrales reflejan una pérdida de sustancia blanca y sustancia gris en pacientes con la enfermedad. Esto, junto a un agrandamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo (Oliván, 2016) conforman los hallazgos más consistentes de la literatura sobre el tema.

También se ha sostenido que la pérdida de sustancia gris en los lóbulos frontales observada en la esquizofrenia se daría por una reducida formación de sinapsis inhibitorias y una excesiva poda de las sinapsis excitatorias a lo largo del curso de la enfermedad.

La neuroplasticidad es algo que también se encuentra disminuido en la esquizofrenia. La fuerza de conducción en las sinapsis estaría deteriorada por la debilitación de las conexiones.

Como conclusión, existe la idea de que la esquizofrenia se trata de una enfermedad de la conectividad, en la cual existe una desconexión, desintegración y desincronización de las neuronas.

- Alteraciones químicas: En los últimos años, la hipótesis glutamatérgica ha ido ganando importancia respecto a la hipótesis dopaminérgica. Se ha visto que existe una disfunción de los receptores NMDA, lo cual induce a una excesiva liberación de glutamato en la hendidura sináptica. Esto se conoce como excitotoxicidad. El elevado influjo de sodio y calcio a través de los canales NMDA dependientes de glutamato producen una liberación excesiva de radicales libres, generando estrés oxidativo y propiciando así la muerte neuronal o lo que se conoce como apoptosis. Cabe decir que la hipótesis de los receptores NMDA y la hipótesis dopaminérgica están íntimamente relacionadas, ya que, como hemos visto, la hipofunción de los receptores NMDA podría ser responsable de la situación hiperdopaminérgica de la esquizofrenia. Y por otro lado también quedaría vinculada a esto la hipótesis gabaérgica, que sugeriría que una alteración en este sistema llevaría a una disminución del control inhibitor que ejerce GABA sobre las vías dopaminérgicas.

Aunque hay pocos estudios longitudinales sobre el tema, el estudio de Øie, Sundet y Rund (2010) reportó unos resultados que consistían en una disminución significativa de la memoria y el aprendizaje en pacientes esquizofrénicos de inicio temprano con 13 años de seguimiento, y una estabilidad en la atención y la velocidad de procesamiento. Estos resultados apuntan que la alteración en la neurocognición está presente al inicio de la enfermedad (neurodesarrollo), pero ciertos procesos de maduración posteriores también pueden ser disfuncionales. Esto también apoya los resultados de otro estudio que había encontrado deterioro de la memoria verbal inmediata y la atención durante un periodo de 4 años.

Estos mismos autores han concluido que, a pesar de que otros estudios longitudinales postularan que el deterioro cognitivo era estable, esto solo se da en pacientes adultos, mientras que en adolescentes sí que hay esta progresión del deterioro. Una hipótesis es que este deterioro en el aprendizaje verbal y la memoria y la estabilidad del deterioro en la atención y la velocidad de procesamiento pueden ser secundarios a un proceso patológico progresivo en las áreas frontales y temporales que tienen lugar durante la adolescencia. Este proceso patológico puede intersectar con el proceso madurativo normal del cerebro durante la adolescencia y afectar al cerebro antes de que esté completamente maduro.

❖ *Tercera teoría: Esquizofrenia como trastorno del neurodesarrollo progresivo*

Gupta y Kulhara (2010) hacen una síntesis de ambas teorías en su artículo. Hacen la propuesta de considerar la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo, lo cual resulta en una tercera teoría ya propuesta anteriormente. Este término es nuevo y otros trastornos que puedan ser clasificados en este grupo son pocos. Se puede decir que este término fue especialmente creado para dar cabida a los hallazgos en el estudio de la esquizofrenia. Las bases de esta teoría están evolucionando y su mayor fortaleza es que la teoría se desprende de los resultados de la investigación. Se puede decir que el trastorno es único y, por lo tanto, requiere una explicación biológica única.

2.3. *Funciones inmunes*

Van Kesteren et al. (2017) hablan de que uno de los mecanismos implicados en la esquizofrenia es una disregulación de los procesos inmunes del sistema nervioso central, pues diferentes líneas de evidencia apoyan esta hipótesis. Se ha sabido durante mucho tiempo que un disparador infeccioso temprano en la vida se ha asociado a una mayor vulnerabilidad a la esquizofrenia, dada la asociación consistente que hay entre la esquizofrenia y las infecciones pre y perinatales. Por otra parte, hay un aumento de la frecuencia de seroconversión, es decir, el período de tiempo durante el cual un anticuerpo específico se desarrolla y se vuelve detectable en sangre para ciertos patógenos en pacientes con esquizofrenia. Guilera (2015) postula que hay presencia de más anticuerpos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia, debido a que han existido previamente unos virus que han hecho daño al sistema nervioso central, los cuales han dejado secuelas.

Ta y como consideran Van Kesteren et al. (2017), el sistema inmune es complejo y en la actualidad solo está en parte dilucidado. Los principales actores son:

1- Residentes: microglía

2- Invasores: macrófagos

Estas células tienen un papel en la inmunidad innata y adquirida, que son dos tipos de respuesta del sistema inmune (Guilera, 2015), dependiendo de su estado de activación.

La microglía es un conjunto de células que entran en el sistema nervioso central a través del torrente sanguíneo durante el desarrollo embrionario temprano. En respuesta a los estímulos peligrosos, tales como procesos neurodegenerativos o infecciones, las células de la microglía migran al sitio de la lesión y a menudo proliferan. Estos estados son considerados de inflamación aguda. Una vez finalizada su función las células deben suprimir su actividad, o de lo contrario podría producirse

un daño irreparable a los tejidos (Guilera, 2015). Normalmente la microglía puede revertir a su estado de reposo si la lesión es leve o reversible. Pero cuando el daño es grave y mueren neuronas, las células de la microglía comienzan a actuar como los macrófagos fagocíticos externos al sistema nervioso central (Nácher, 1995).

Nácher (2015) hace notar que, entonces, en las alteraciones neurológicas como la esquizofrenia, la microglía libera productos que coinciden con los emitidos por los macrófagos fuera del sistema nervioso central. Algunas de estas sustancias son peligrosas para las células, y si se producen en cantidades excesivas, matan neuronas. Se observó que cuando la microglía activada se expone a determinados componentes bacterianos, las células, al igual que otros macrófagos, generan especies reactivas de oxígeno, lo cual es tóxico para las células sanas.

Hay que citar también las citosinas, que son moléculas mensajeras del sistema inmunitario que pueden aumentar la inflamación. Van Kesteren et al. (2017) dicen que, además, otras células residentes del sistema nervioso central, como los astrocitos y oligodendrocitos, también ejercen funciones inmunes. La hipertrofia de los astrocitos a menudo coincide con el proceso de inflamación.

Guilera (2015) postula que no se conoce del todo el mecanismo de supresión de la actividad de la microglía, pero un factor interviniente serían las poliaminas. Si se bloquea el mecanismo de las poliaminas se bloquea la microglía. Y por este motivo se encuentra mayor concentración de poliaminas en la esquizofrenia, porque éstas no se metabolizan, lo que lleva al bloqueo de la supresión de la actividad de la microglía.

En el metaanálisis de Van Kesteren et al. (2017) se sugirió que en los estados de enfermedad cerebral, los monocitos pueden infiltrarse en el sistema nervioso central y adquirir un fenotipo macrófago, células que se denominan macrófagos infiltrantes. Esto es debido a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que deja pasar al sistema nervioso central sustancias que no deberían pasar (Guilera, 2015). Por lo tanto, la explicación más probable del aumento del número de células mieloides es un aumento del número de microglía resultante de la expansión local por el sistema nervioso central.

Como conclusión, Van Kesteren et al. (2017) encontraron un aumento significativo de la microglía y la expresión génica proinflamatoria en los cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia en comparación con pacientes controles. Es probable

que este efecto sea más pronunciado en ciertas áreas del cerebro, tales como la corteza temporal. Los autores sugirieron que sus resultados apuntaban a reforzar la hipótesis de que la neuroinflamación tiene un papel en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

Se ha encontrado que la disminución de la fluidez verbal en pacientes esquizofrénicos debido a la reducción del volumen del área de Broca está relacionada con la activación inmune y la neuroinflamación (Fillman et al., 2016).

En un metaanálisis reciente (Ribeiro-Santos, Lucio Teixeira y Salgado, 2014) se ha visto que la neuroinflamación puede estar relacionada con la desintegración microestructural del cerebro, que afecta a las vías del lóbulo frontal, lo cual conduce a la disfunción ejecutiva. Del mismo modo se ha postulado que infecciones de gripe prenatales están asociadas con la migración neuronal alterada en las neuronas corticales y del hipocampo, que son esenciales para el funcionamiento de muchos dominios cognitivos.

2.4. Curso de la enfermedad

Si bien hemos visto que el deterioro cognitivo está ya presente en etapas prodrómicas de la enfermedad, también existe la posibilidad de que el deterioro se haga más severo a causa del mismo curso de la enfermedad, es decir, los mismos síntomas de la psicosis podrían ser los que causan los déficits cognitivos.

En el metaanálisis de Bora y Murray (2014) se ha hecho notar que ha habido observaciones clínicas que han sugerido un deterioro funcional después de la aparición de la enfermedad en los pacientes, especialmente al final de los pródromos y en los primeros años después de la aparición de la psicosis. De acuerdo con la teoría neurodegenerativa, algunos autores han propuesto la aplicación de un modelo en el que hay un deterioro cognitivo entre las fases de la enfermedad de manera que las fases posteriores están asociadas con déficits cognitivos cada vez más graves. Los estudios se han basado en la comparación indirecta de estudios transversales de pacientes con esquizofrenia en diversas fases de la enfermedad (riesgo ultra-alto a la psicosis, primer episodio y crónica) y de controles sanos. Los hallazgos indican que los déficits cognitivos en pacientes de riesgo ultra-alto son sustancialmente menos graves que en pacientes de primer episodio, lo cual sugiere un potencial deterioro en la transición hacia la psicosis. Aunque algunos datos transversales han sugerido que los déficits cognitivos en pacientes de primer episodio y en pacientes crónicos son más similares, hay

también otra evidencia que sugiere progresión en el deterioro de los dominios cognitivos después de la aparición de la psicosis. En resumen, los estudios transversales han interpretado que hay un deterioro cognitivo sustancial durante el inicio de la psicosis, seguido por un deterioro más modesto y selectivo después de la aparición de la enfermedad.

No obstante, los estudios transversales presentan problemas metodológicos relacionados con la muestra como los niveles de síntomas, el efecto de la medicación y las características demográficas como la educación y el género de los pacientes.

Los estudios longitudinales parece que pueden dar una imagen más clara. Se encontraron dos metaanálisis que evidenciaron una estabilidad del deterioro cognitivo durante el curso de la enfermedad, incluso mejorías ligeras en el seguimiento (posiblemente debido a la estabilización clínica).

Los estudios de seguimiento también fallaron en proporcionar evidencia de deterioro cognitivo a lo largo del curso de la enfermedad. Pero existen resultados contradictorios que sugieren deterioro en la psicosis temprana, y los autores estaban indecisos acerca de sus conclusiones. En general, la idea del deterioro cognitivo temprano en la psicosis sigue siendo el punto de vista predominante entre los médicos, y la idea de una intervención temprana para prevenir el deterioro cognitivo sigue siendo popular.

Otro metaanálisis muy reciente (Glenthøj, Hjorthøj, Kristensen, Davidson y Nordentoft, 2017) ha venido a decir que durante las dos últimas décadas ha habido muchos estudios centrados en la fase prodrómica de la esquizofrenia, llamada “de riesgo ultra-alto”. Los déficits cognitivos son características prominentes del estado de riesgo ultra-alto, y la evidencia indica que el mal funcionamiento neurocognitivo puede ser predictivo de la transición a la psicosis, así como el mal funcionamiento en los dominios de la fluidez verbal, la memoria verbal y visual y la memoria de trabajo. También se han identificado los déficits en la cognición social en estos pacientes. La magnitud del deterioro neurocognitivo y de la cognición social se ha visto como una posición intermedia entre los controles sanos y los pacientes con psicosis establecida.

Los déficits neurocognitivos tienen un impacto significativo en el nivel de funcionamiento de los individuos de riesgo ultra-alto, sobre todo en los dominios del aprendizaje verbal y la memoria, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y el razonamiento y la resolución de problemas. Por lo tanto, los déficits cognitivos tienen un impacto significativo en el curso de la enfermedad y el resultado funcional de los pacientes de riesgo ultra-alto, que es paralelo al resultado de los pacientes con una psicosis establecida.

A partir de todo esto se ha hipotetizado que los déficits cognitivos pueden ser más susceptibles al tratamiento en esta etapa temprana de la enfermedad, debido a que hay una mayor plasticidad cerebral que en etapas más avanzadas.

2.5. Efecto de los fármacos

Orellana y Slachevsky (2006) debaten en su artículo sobre si los trastornos cognitivos son una consecuencia de la enfermedad o son secundarios al uso de la medicación antipsicótica. Las autoras observan que los pacientes con esquizofrenia de primer episodio presentan deterioro cognitivo que no difiere significativamente del deterioro de los esquizofrénicos crónicos. Los pacientes con esquizofrenia que nunca se han tratado con antipsicóticos tienen un rendimiento semejante en las pruebas neuropsicológicas a los pacientes que han sido tratados por periodos de tiempo variables. Es más, estos fármacos mejoran parcialmente ciertas habilidades cognitivas, como por ejemplo la atención sostenida, medida con el CPT. Finalmente, concluyen que la existencia de deterioro cognitivo en pacientes no tratados sugiere que el deterioro cognitivo es una manifestación de la misma enfermedad, que refleja el disfuncionamiento de determinadas redes neuronales, y que no puede ser atribuible a la medicación.

Sin embargo, la gran mayoría de los estudios sobre déficits cognitivos, según Valverde (2012), se han realizado con pacientes medicados, frecuentemente en dosis altas, combinando varios antipsicóticos y otros fármacos, cosa muy común en la práctica clínica actual.

Como hemos dicho anteriormente, tales déficits hacen referencia a las funciones frontosubcorticales como la atención, la toma de decisiones, etc. Estas funciones se sustentan en las vías dopaminérgicas, y los antipsicóticos actúan sobre estas vías, bloqueando los receptores dopaminérgicos para inactivarlos. Boquear los receptores que participan en las funciones cognitivas como la atención, la planificación y el redireccionamiento atencional es lo que hacen estos fármacos, por lo cual, se ha creído que deben tener efectos sobre estas funciones, que se miden con estudios neuropsicológicos.

Hay muy pocos estudios sobre la experiencia subjetiva de tomar antipsicóticos. Se ha visto que estos fármacos embotan y aplanan el mundo emocional, provocan indiferencia, afectan a la motivación y la atención, por lo que afectan a la actuación ante las pruebas que miden las funciones cognitivas. Por lo tanto, se afirma que los

fármacos provocan estos efectos, y a su vez, esto guarda relación con el deterioro cognitivo observado en las pruebas neuropsicológicas.

También se ha visto en estudios con controles sanos que el haloperidol (antipsicótico de primera generación) tiene capacidad para dañar la atención y la memoria de trabajo ante pruebas como el WCST y la Torre de Toronto. Igualmente, las investigaciones han visto una amplia variedad de deterioro inducido por los fármacos, que incluyen afectaciones en la función ejecutiva, atención sostenida, tiempo de reacción, procesamiento de la información, coordinación motora fina, latencia en la inhibición, memoria declarativa, aprendizaje de procedimientos y habilidades para conducir.

CAPÍTULO III. INTERVENCIÓN

El deterioro cognitivo es un contribuyente importante a la discapacidad y el pobre resultado funcional de los pacientes esquizofrénicos. Mientras que los medicamentos antipsicóticos son eficaces para reducir los síntomas psicóticos de la enfermedad, tienen poco impacto en los síntomas cognitivos, y actualmente no existen tratamientos aprobados para el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia. Los médicos están familiarizados con la evaluación de los síntomas psicóticos tales como los delirios, las alucinaciones y la agitación, sin embargo, a pesar de décadas de investigación haciendo hincapié en la importancia de la cognición en la predicción de los resultados en la esquizofrenia, la evaluación de ésta no es parte de la educación y la formación estándar, y no es un componente de una entrevista de diagnóstico psiquiátrico estándar. La evaluación de la cognición necesita desarrollarse para que las herramientas y enfoques apropiados estén disponibles cuando los tratamientos sean aprobados para esta indicación (Keefe et al. 2016).

1. Diagnóstico del deterioro cognitivo

Según Nieva (2010), en el ámbito de la investigación de la esquizofrenia, la evaluación neuropsicológica ha experimentado una gran expansión durante los últimos años. Hace muy poco, en la década de los 90, se intentó precisar más sobre el tipo de déficits y su relación con variables de la enfermedad y del tratamiento, llegándose a establecer una gradación en el deterioro de las funciones cognitivas:

Tabla 3

Afectación diferencial de las funciones cognitivas en los trastornos esquizofrénicos según Harvey y cols.

Intensidad de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia		
Ligero	Moderado	Grave
Habilidades perceptivas	Distraibilidad	Aprendizaje de series
Memoria de reconocimiento demorada	Recuerdo demorado	Funciones ejecutivas
Confrontación-denominación	Habilidades visomotoras	Vigilancia
	Memoria inmediata	Velocidad motora
	Memoria de trabajo	Fluencia verbal

Nieva, 2010, pp. 34

-Ligero: 0,5-1 desviaciones típicas por debajo de la media de los sujetos sanos.

-Moderado: 1-2 desviaciones típicas por debajo de la media de los sujetos sanos.

-Grave: más de 2 desviaciones típicas por debajo de la media de los sujetos sanos.

En la actualidad, las pruebas neurocognitivas son capaces de evaluar el deterioro cognitivo objetiva y fiablemente y describir las perturbaciones en los diferentes dominios cognitivos. No existen dudas en cuanto a que las pruebas neurocognitivas constituirán la manera adecuada para diagnosticar los déficits cognitivos en la esquizofrenia (Möller, 2008, citado en Nieva, 2010). Por ejemplo, en la actualidad hay baterías como la MATRICS o el BACS que son ampliamente utilizadas para la evaluación de la cognición (Lam et al., 2017).

Pero la evaluación neuropsicológica no debe limitarse a informar los resultados cuantitativos de las pruebas psicométricas, sino que también debe informar del estado clínico y funcional del paciente. Para todo ello se debe tener en cuenta al evaluado de forma global, haciendo hincapié en la valoración de la persona como un todo.

El DSM-5 (2013), en la sección III, propone una escala de gravedad de los síntomas de las dimensiones de la psicosis, evaluada por el clínico. En esta escala se menciona la gravedad de la alteración cognitiva, medida con puntuaciones que van del 0 al 4:

- 0: No presente
- 1: Dudosa (función cognitiva que no está claramente fuera del rango esperado por la edad y el estatus socioeconómico; por ejemplo dentro de 0,5 desviaciones típicas de la media).
- 2: Presente pero leve (alguna reducción en la función cognitiva; 0,5-1 desviaciones típicas por debajo de la media de lo esperado por la edad y el estatus socioeconómico).
- 3: Presente y moderada (clara reducción en la función cognitiva; 1-2 desviaciones típicas por debajo de la media de lo esperado por la edad y el estatus socioeconómico).
- 4: Presente y grave (grave reducción en la función cognitiva; >2 desviaciones típicas por debajo de la media de lo esperado por la edad y el estatus socioeconómico).

La Sociedad Española de Psiquiatría (1998) propone que para la realización de una evaluación cognitiva estandarizada hacen falta las principales indicaciones:

- Estimación del nivel de funcionamiento intelectual actual (con el WAIS, para evaluar la cognición de forma global).
- Diagnóstico diferencial con trastornos orgánico-cerebrales.

- Presencia de un deterioro cognitivo clínicamente significativo (con las pruebas neuropsicológicas que evalúan los diferentes dominios cognitivos, para evaluar la cognición de forma específica).
- Primer episodio de la enfermedad.

La evaluación cognitiva en los primeros episodios es muy recomendable, ya que además sirve como punto de referencia para la evaluación comparativa de la evolución del deterioro cognitivo.

2. Intervención en el deterioro cognitivo

2.1. Prevención y seguimiento del deterioro cognitivo

Tal y como hemos comentado, los déficits cognitivos están ya presentes antes de la aparición de la psicosis, en etapas del neurodesarrollo. Lo que se puede prevenir es el pobre resultado funcional de los pacientes, ya que los déficits están ampliamente asociados a ello. Es por este motivo que se hace necesaria una intervención temprana para mejorar el pronóstico de la enfermedad. El seguimiento podría empezar ya a partir de la infancia, como han constatado las investigaciones más actuales.

En cuanto al deterioro cognitivo, los datos de los metaanálisis han indicado deterioro del coeficiente intelectual en niños que posteriormente desarrollan esquizofrenia. En el estudio de Laurens y Cullen (2016) se ha observado que en los niños de edades comprendidas entre 9 y 12 años se da un deterioro en la inteligencia general, memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Estos resultados ponen de relieve el ritmo irregular del desarrollo de diferentes habilidades cognitivas a lo largo de la adolescencia en los jóvenes en riesgo de padecer esquizofrenia. Los déficits cognitivos que caracterizan a estos niños se extienden también a la cognición social, y reflejan dificultades en el reconocimiento de emociones a nivel facial, sobre todo expresiones de tristeza y enfado.

Estas características podrían utilizarse para mejorar la precisión con la que los individuos en riesgo de desarrollar esquizofrenia se pueden identificar en la población general y/o a través de familiares con esquizofrenia.

La investigación del London Child Health and Development Study (CHADS) se ha centrado en evaluar a niños de edades comprendidas entre los 9 y 11 años, extraídos de muestras de población general, cada dos años, con el objetivo de caracterizar trayectorias de funcionamiento psicológico, cognitivo y biológico en niños en situación de riesgo para identificar dianas para la intervención preventiva temprana. Esta investigación está en marcha para caracterizar los cambios en el

desarrollo a través de la adolescencia y la edad adulta joven, identificar cambios neurobiológicos, neurocognitivos y psicológicos que puedan indicar un riesgo inminente de transición a la psicosis, y desarrollar nuevas intervenciones innovadoras, que podrían alterar el curso de la enfermedad en individuos vulnerables.

Una vez tenemos los conocimientos necesarios sobre los déficits cognitivos de la esquizofrenia, el paso siguiente es el tratamiento, es decir, el intento de utilizar dichos conocimientos para la rehabilitación de los pacientes. En las últimas décadas se han ido desarrollando un gran número de técnicas de rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. Estas técnicas se basan en una serie de supuestos (Bellack y cols., 1999, citado en Selma, 2008):

- 1- Existe una relación causal entre los déficits neurocognitivos y el funcionamiento social deficitario en la esquizofrenia.
- 2-Mediante una mejoría a nivel cognitivo puede efectuarse una mejoría en las esferas social y psicopatológica.
- 3-La mejoría significativa a nivel cognitivo es posible.

Antiguamente se hablaba de rehabilitación cognitiva, pero el término que se usa actualmente es el de remediación cognitiva. Según Farreny (2010), la rehabilitación significa reinstaurar los niveles basales de funcionamiento cognitivo, en cambio, parece más adecuado que en la esquizofrenia se hable de remediar, poner remedio al deterioro cognitivo existente de manera que mejore el funcionamiento general de los pacientes esquizofrénicos.

2.2. Remediación cognitiva en la esquizofrenia

La remediación cognitiva es un tipo de atención psicosocial que consiste en el entrenamiento de las funciones cognitivas, en forma de una serie de ejercicios de dificultad progresiva. Su objetivo es promover la autonomía de los pacientes, la recuperación funcional y la resistencia a factores de estrés ambiental, a través de la reducción de los déficits cognitivos. La remediación cognitiva ha dado resultados prometedores con trabajos de papel y lápiz o ejercicios computarizados, en sesiones individuales o de grupo, con efectos de hasta 8 meses después del tratamiento, sobre todo en la memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Isaac y Januel, 2016).

Los programas de intervención basados en la remediación cognitiva utilizan diferentes técnicas neuropsicológicas (Penadés y Gastó, 2010, citado en L. García, 2016):

-Aprendizaje sin error: consiste en hacer que el paciente siga instrucciones que generen un aprendizaje sin generar respuestas erróneas.

-Condicionamiento operante: Se utilizan procedimientos de moldeamiento, es decir, refuerzo positivo y extinción para instaurar conductas nuevas, y procedimientos de encadenamiento, combinando conductas sencillas existentes en el repertorio del paciente para elaborar respuestas cada vez más complejas.

-Andamiaje: Se parte del nivel basal de habilidades que presenta el paciente y de su capacidad para desarrollar una tarea de forma autónoma, para con la ayuda del terapeuta alcanzar el nivel de desarrollo potencial aprendiendo e internalizando nuevas estrategias.

L. García (2016) menciona en su trabajo que hay múltiples formatos de intervención existentes, y resulta operativo clasificarlos en aquellos que trabajan funciones únicas (memoria, atención y funciones ejecutivas) y aquellos que abordan múltiples dominios cognitivos, que se denominan programas multifunción.

Dentro de los programas multifunción destacaremos los siguientes, por el nivel de difusión que han alcanzado y por los prometedores resultados que han obtenido:

❖ *Terapia integrada de la esquizofrenia (IPT)*

Es el primer programa diseñado para esquizofrenia que incluye elementos de rehabilitación cognitiva. Fue diseñado por Brenner y desarrollado por Roder, y se trata de una intervención en formato grupal con cinco módulos que han demostrado mejorar el rendimiento neuropsicológico tanto con los módulos cognitivos de forma aislada como con la aplicación de la totalidad del programa. Los cinco módulos son:

- Diferenciación cognitiva
- Percepción social
- Comunicación verbal
- Habilidades sociales
- Resolución de problemas

❖ *Terapia de mejora cognitiva (CET)*

Está basado en la hipótesis del neurodesarrollo, y fue diseñado por Hogarty y colaboradores. Tiene como objetivo la adquisición de estrategias cognitivas por parte de los pacientes. Consta de dos módulos:

- Entrenamiento neurocognitivo: se realiza de forma individual con el apoyo de programas de ordenador.
- Cognición social: se realiza en formato grupal y se basa en ejercicios y prácticas dirigidas

❖ *Modelo educativo y neuropsicológico de rehabilitación (NEAR)*

Fue desarrollado por Medalia e incorpora aspectos de la psicología de la educación, como la instrucción y el aprendizaje. Tiene también en cuenta la motivación, la aptitud y el tipo de instrucciones. Incluye trabajo individual en ordenador y sesiones de grupo en las que se trabajan áreas relacionadas con el aprendizaje y se potencia la generalización a la vida real de las habilidades que se han aprendido en terapia.

❖ *Entrenamiento frontal-ejecutivo*

Desarrollado por Wykes, fue diseñado para modificar el déficit en la función ejecutiva. Es un programa en formato individual que utiliza lápiz y papel. Consta de tres módulos centrados en tres áreas:

- Flexibilidad cognitiva
- Memoria de trabajo
- Planificación

❖ *COGPACK*

Es un programa computarizado de formato individual compuesto por siete módulos:

- Visomotor
- De vigilancia y tiempo de reacción
- De lenguaje
- De memoria
- De lógica
- Módulo de la vida diaria
- De elementos especiales

Ha mostrado eficacia en combinación con un entrenamiento en cognición social.

❖ *REHACOP*

Este programa fue diseñado en España por Ojeda para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Se puede aplicar tanto a nivel individual como grupal, y presenta tareas estructuradas por dominios cognitivos con niveles de dificultad progresiva. Aporta ejercicios, fichas de seguimiento y tareas para casa. Está compuesto por seis módulos (Ojeda et al., 2012):

- Atención, concentración y velocidad de procesamiento:
- Aprendizaje y memoria
- Funciones ejecutivas y actividades de la vida diaria
- Lenguaje
- Habilidades sociales y cognición social
- Psicoeducación

❖ *CIRCuiTS*

Fue desarrollado por Reeder y Wykes, y es una intervención dirigida a mejorar patrones de pensamiento. Dirigida a pacientes diagnosticados de esquizofrenia con limitaciones cognitivas que dificultan su adaptación social, persigue la mejora cognitiva y de forma secundaria la mejora en el funcionamiento social y laboral. Es un programa computarizado que con la ayuda del terapeuta pretende enseñar patrones de pensamiento, incorporar el aprendizaje metacognitivo y facilitar la transferencia de los nuevos patrones de pensamiento a la vida real.

2.3. Remediación cognitiva computarizada

L. García (2016) habla de la existencia de intervenciones rehabilitadoras en las que únicamente se utilizan ordenadores. Éstas presentan muchos beneficios en comparación a las intervenciones clásicas de lápiz y papel, pues se considera que la estimulación multimedia y la presentación multisensorial favorecen la neuroplasticidad cerebral, además de que las tareas están automáticamente estructuradas, son flexibles y estandarizadas y permiten un feedback inmediato, aparte de que se reduce el número de terapeutas dedicados a tareas rehabilitadoras. También incrementan la motivación y el rendimiento de los pacientes, pues se reduce la sensación de control, observación o crítica por parte del terapeuta. Todo esto ha hecho que estas intervenciones sean actualmente una opción muy atractiva.

Hay muchos programas computarizados que son más bien genéricos, divulgativos, inespecíficos y con menor desarrollo de estudios de eficacia terapéutica, pues han sido diseñados para su aplicación en población sana. Sin embargo hay algunos programas que han surgido con el objetivo de mejorar el funcionamiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia, demencia, retraso mental y patología isquémica. A continuación los describimos:

❖ *Thinking Skills for Work Program*

Fue desarrollado por McGurk, Mueser y Pascaris y consiste en el entrenamiento cognitivo para apoyar la reinserción laboral. El entrenamiento considera los dominios de la memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas.

❖ *CAST*

Desarrollado por Vauth y colaboradores, es un programa grupal para pacientes esquizofrénicos. Persigue la adquisición de estrategias de afrontamiento centradas en los déficits de atención, memoria verbal y planificación. También tiene como objetivo la reinserción laboral.

❖ *BrainStim*

Fue desarrollado por Penner, Kobel y Opwis, y es un programa que persigue la mejora del desempeño de la memoria de trabajo. Formado por tres módulos, los dos primeros centrados en aspectos espaciales de la memoria de trabajo, y el tercero está enfocado en aspectos verbales.

❖ *Gradior*

Propuesto por Franco y colaboradores, consiste en un programa que tiene como objetivo proporcionar al profesional una herramienta de evaluación neuropsicológica y la elaboración de un programa de entrenamiento y estimulación de las capacidades cognitivas superiores, como la atención, la memoria, la percepción y el cálculo, entre otras. Ofrece la posibilidad de intervenir simultáneamente sobre un número elevado de usuarios, personalizar el tratamiento de cada uno e intervenir de forma específica sobre los déficits que se manifiestan en cada caso.

❖ *RehaCom*

Fue desarrollado por la compañía alemana HASOMED. Los estudios presentan resultados que abalan la eficacia a la hora de mejorar la atención en la esquizofrenia, así como la velocidad de procesamiento, la memoria verbal y la memoria de trabajo. De forma indirecta, también parece mejorar dominios relacionados con la cognición social. Otra cosa a destacar es que el RehaCom ha mostrado beneficios sobre el funcionamiento cognitivo global, los síntomas negativos y la autoestima, y de forma secundaria sobre el insight, la psicopatología general y las relaciones interpersonales. Este programa es especialmente interesante en el ámbito de la sanidad pública, pues no hace falta un gran número de profesionales para su aplicación, aparte de que es posible ponerlo en práctica con personal sin una formación específica en neuropsicología.

Destacaremos este último programa en particular, pues me puse en contacto con Nascia, una distribuidora del sistema RehaCom y de tecnología en general para aplicar tratamientos, y me facilitaron un link de descarga para probar el RehaCom. Me he podido familiarizar bastante con este programa, por lo que puedo aportar información de primera mano.

Rehacom cuenta con 35 módulos de entrenamiento más nueve módulos de screening que valoran el tipo de déficit e indican los módulos de entrenamiento aplicables.

Tabla 4
Módulos de screening

Estado de alerta
Atención dividida
Control de respuesta
Memoria de trabajo y orientación
Búsqueda espacial de números
Memoria de palabras
Razonamiento lógico
Campo visual
Escaneo visual

Rehacom.es, 2016

Tabla 5

Módulos de entrenamiento

Grupo	Subgrupo	Módulos de entrenamiento
Atención	Estado de alerta	Entrenamiento del estado de alerta
		Conducta de reacción
		Capacidad de respuesta
	Vigilancia	Vigilancia
	Atención (espacial intuitivo) viso-espacial	Operaciones espaciales
	Atención (espacial cognitivo) viso-espacial	Operaciones bidimensionales
		Operaciones espaciales 3D
	Viso-espacial (espacial constructivo) constructivo)	Capacidad viso-constructiva
Atención selectiva	Atención y concentración	
Atención dividida	Atención dividida	
	Atención dividida 2	
Memoria		Memoria de trabajo
		Memoria topológica
		Memoria fisionómica
		Memoria de palabras
		Memoria figurativa
		Memoria verbal
Funciones ejecutivas		De compras
		Planifica las vacaciones
		Razonamiento lógico
		Cálculo
Campo visual		Entrenamiento sacádico
		Exploración
		Visión panorámica y lectura
		Entrenamiento de restablecimiento
Capacidades visomotoras		Coordinación visomotora

Rehacom.es, 2016

Además, ofrece distintos packs con módulos específicos según el problema que tenga el paciente. Hay packs que ofrecen módulos relacionados con daño cerebral, con el TDAH, la esclerosis múltiple y geriatría, y relacionados con la salud mental, entre los que se incluye la esquizofrenia. En la esquizofrenia se trabajan diez módulos en concreto, y éstos son los que tienen más relación con los déficits típicos de estos pacientes, es decir, déficits en atención, memoria y funciones ejecutivas.

Tabla 6

Pack esquizofrenia

Atención	Atención y concentración
	Conducta de reacción
	Atención dividida
	Atención dividida 2
	Vigilancia
Memoria	Memoria de trabajo
	Memoria verbal
Funciones ejecutivas	Planifica las vacaciones
	De compras
	Razonamiento lógico

Elaboración propia en base a Rehacom.es, 2016

Dada la complejidad del programa, ya que tiene muchos módulos y cada uno de ellos puede contener hasta 50 niveles diferentes de dificultad, solamente se expondrá a continuación información relacionada con siete de los diez módulos que componen el pack de la esquizofrenia. Seleccioné los módulos que me parecían más importantes dentro de los dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas. Una vez seleccionados, a través del programa, fui probando y realizando ejercicios de diferentes niveles de dificultad de cada módulo. A continuación se detalla cómo funcionan estos módulos.

Atención y concentración

En este módulo se presenta una imagen separada de una matriz de imágenes. El paciente tiene que decir qué imagen de la matriz es la misma que la imagen separada. Las imágenes de la matriz pueden ser símbolos, ítems, animales o figuras abstractas.

Hay 24 niveles de dificultad. Los niveles se dividen en ocho estadios, cada uno de los cuales tiene tres niveles de dificultad (matriz de tres imágenes, matriz de seis y matriz de nueve). Las imágenes de una matriz se organizan por temas. En los primeros estadios las imágenes de la matriz son diferentes elementos dentro de un mismo tema, por ejemplo, puede haber tanto frutas, como herramientas y vehículos. A medida que el paciente progresa en los estadios, las diferencias entre las imágenes de la matriz son más sutiles. Los niveles de dificultad aumentan automáticamente a medida que el paciente va respondiendo correctamente. Si el paciente responde incorrectamente, se sigue en el mismo nivel hasta que mejora sus habilidades.



Figura 1. Atención y concentración, nivel 1, matriz de tres

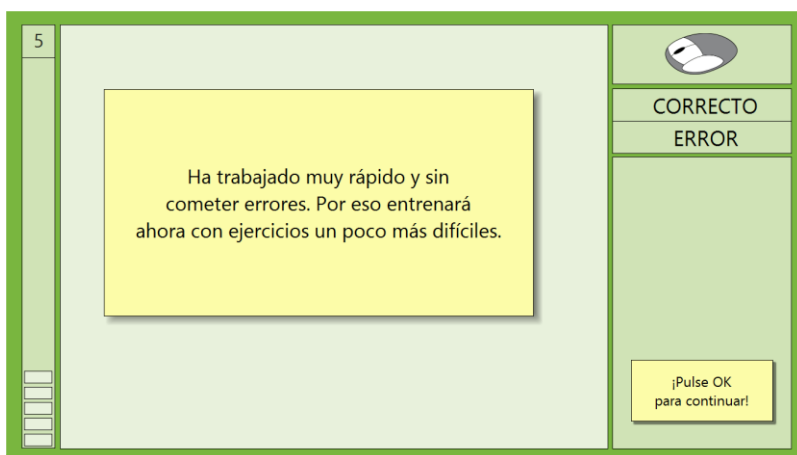


Figura 2. Atención y concentración, pasando al nivel 5

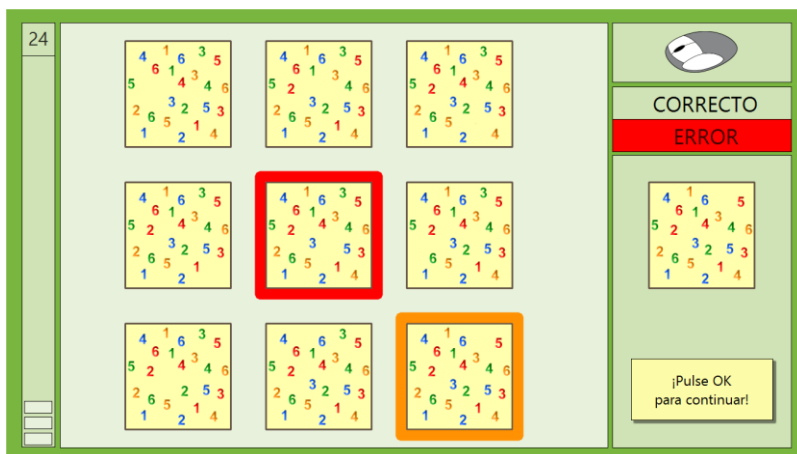


Figura 3. Atención y concentración, nivel 24, matriz de nueve

Conducta de reacción

Este módulo trabaja con señales de tráfico, y la tarea consiste en presionar la correspondiente tecla en el teclado cuando una señal de tráfico específica aparece en la pantalla. Además, también se presentan estímulos irrelevantes delante de los cuales el paciente no debe reaccionar. Las señales de tráfico se asocian con teclas

concretas que el paciente debe memorizar, por ejemplo, ante señales de tráfico que indican dirección el paciente debe pulsar las teclas con las flechas que indican derecha e izquierda, y ante señales que indiquen STOP el paciente debe pulsar Intro. Pero también cabe la posibilidad de que no exista conexión entre estímulo y tecla, para aumentar el nivel de dificultad.

Hay 16 niveles de dificultad. El módulo trabaja adaptándose a las habilidades del paciente. Los niveles de dificultad están organizados siguiendo estos criterios:

- Utilizando tres tipos de tareas: en las tareas tipo 1 el siguiente estímulo aparece solo después de la reacción del paciente, en las tareas tipo 2 hay un tiempo límite de reacción establecido por el programa, y en las tareas tipo 3 el tiempo de reacción depende de la calidad de las reacciones del paciente, es decir, el tiempo de presentación del estímulo disminuye después de reacciones rápidas y correctas y aumenta después de reacciones incorrectas.
- Utilizando reacciones simples, de escoger entre dos opciones y de escoger entre opciones múltiples.
- Procesamiento de signos en el centro de la pantalla o distribuidos alrededor.

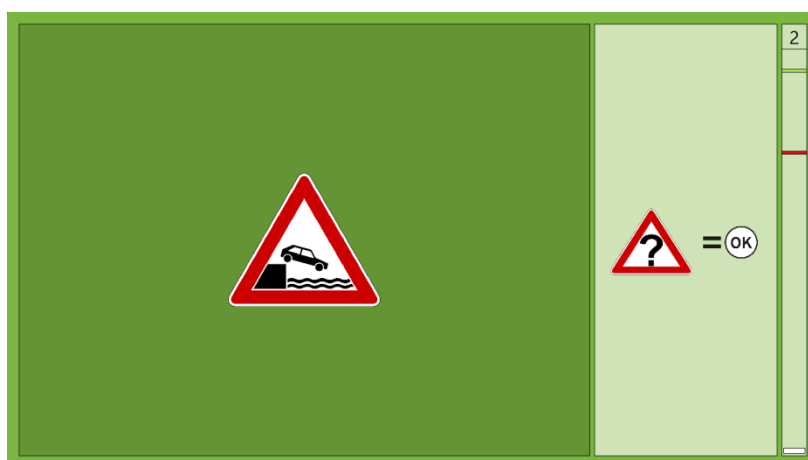


Figura 4. Nivel 2: reacción simple, estímulo central y no conexión entre estímulo y tecla.

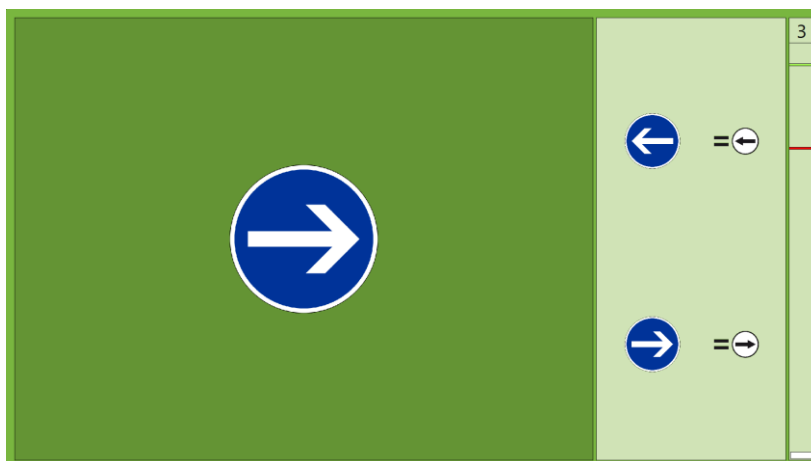


Figura 5. Nivel 3: escoger entre dos estímulos, estímulo central y conexión entre estímulo y tecla.

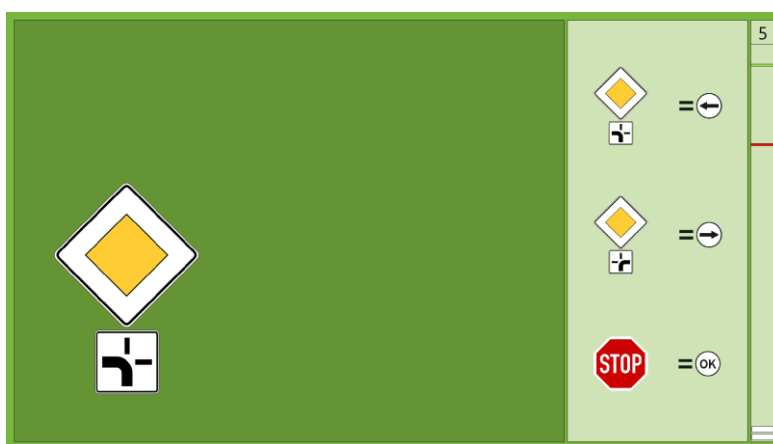


Figura 6. Nivel 5: escoger entre tres estímulos, estímulo distribuido alrededor de la pantalla y conexión entre estímulo y tecla.

Atención dividida

La tarea simula que el paciente es el conductor de un tren, y se encuentra en la cabina del conductor. La cabina del conductor está en la parte inferior de la pantalla, y en la parte superior se muestran las vías del tren, como si se estuviera mirando a través del parabrisas de la cabina. De este modo, el paciente tendrá que reaccionar a los elementos de la cabina y a los objetos de la vía del tren.

El panel del conductor cuenta con un contador de velocidad, un indicador de emergencia y un piloto de parada de emergencia. En el contador de velocidad se ajusta un objetivo de velocidad que el paciente debe mantener, representado con un margen de color verde. Solo se tienen que usar cuatro teclas en la tarea:

- Flecha ascendente para acelerar.
- Fleche descendente para reducir velocidad.
- Intro para parar el tren (STOP).

- Tecla “+” para el dispositivo de seguridad del conductor.

Los niveles de dificultad funcionan de manera adaptativa. El módulo de atención dividida tiene 14 niveles de dificultad, clasificados de la siguiente forma:

- Nivel de atención 1 (nivel 1): Aun no hay atención dividida, puesto que solo se pide cambiar la velocidad del tren, aproximadamente después de 20 segundos y permitiendo un tiempo de reacción máximo de cinco segundos. Todos estos segundos de margen van disminuyendo a medida que se avanza de nivel.
- Nivel de atención 1+2 (niveles 2, 3 y 4): Es el primer nivel de atención dividida. A parte del cambio de velocidad, cuando aparece la señal de STOP en las vías del tren se debe presionar Intro hasta que la señal desaparezca. También puede aparecer la señal de paso libre, que significa que el conductor puede continuar su viaje sin tener que parar.
- Nivel de atención 1+2+3 (niveles 5, 6, 7 y 8): A parte de lo que se pide en los niveles anteriores, aquí el paciente también tiene que atender al indicador de emergencia (“+” con luz amarilla). Cuando se encienda esta luz, la tecla “+” tiene que ser pulsada.
- Nivel de atención 1+2+3+4 (niveles 9 y 10): A parte de lo que se pide en niveles anteriores, la luz roja que representa la parada de emergencia se enciende en el panel del conductor. Aquí el paciente debe pulsar Intro.
- Últimos niveles (niveles 11, 12, 13 y 14): Aquí pueden aparecer otras señales, como por ejemplo señales de tráfico rojas o un hombre sosteniendo una bandera roja. En estos casos el paciente debe presionar la tecla Intro para hacer STOP. A parte, la velocidad del tren va aumentando.



Figura 7. Nivel 2: demanda de cambio de velocidad a más rápido y aparición de señal de paso libre, donde el paciente no tiene que pulsar STOP

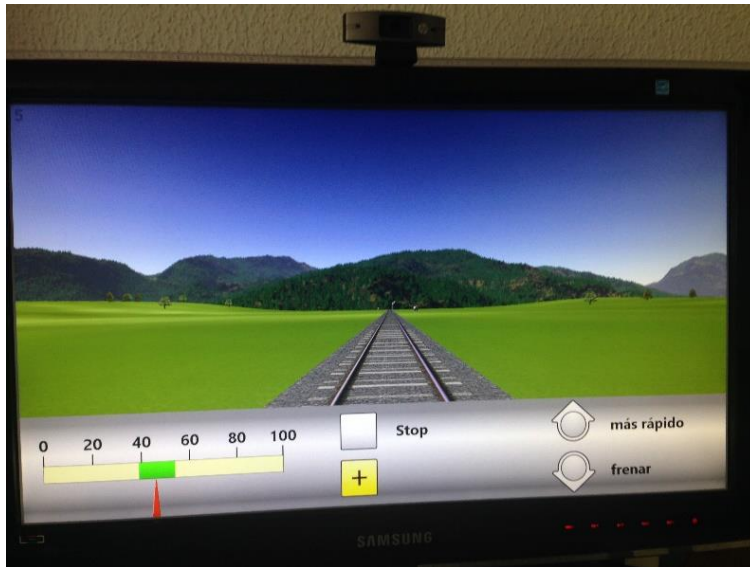


Figura 8. Nivel 5: Indicador de emergencia encendido (“+” de color amarillo). El paciente debe pulsar la tecla “+”.



Figura 9. Nivel 14: Piloto de parada de emergencia encendido (STOP de color rojo). El paciente debe pulsar la tecla Intro.

Memoria de trabajo

La tarea se presenta como un juego de cartas, donde el paciente tiene que memorizarlas y manipularlas. El entrenamiento se divide en tres tipos diferentes de tarea: memorizar todas las cartas, memorización selectiva y clasificación de cartas.

Al inicio del entrenamiento, el paciente lo que tiene que hacer es seleccionar las mismas cartas que ha mostrado el repartidor (parte superior de la pantalla), de las cartas que tiene el jugador (parte inferior de la pantalla).

-Durante las tareas de memorizar todas las cartas, las cartas del repartidor se giran después de un breve tiempo de presentación. El paciente tiene que haberlas memorizado para posteriormente seleccionarlas de su baraja y arrastrarlas hasta el centro de la pantalla (la mesa).

-Durante las tareas de memorización selectiva, el paciente solo tiene que memorizar las cartas de uno de los dos colores presentados, o, por ejemplo, memorizar solo las cartas de picas. Esto es anunciado por el repartidor. Finalmente tiene que seleccionarlas de su baraja y ponerlas sobre la mesa.

-Las tareas de clasificación de cartas se dividen en dos tipos: en el orden presentado por el repartidor y en orden inverso. De este modo, el paciente tiene que memorizar las cartas presentadas para seleccionarlas de su baraja y ordenarlas en la mesa según lo presentado por el repartidor, o, por el contrario, ponerlas en orden inverso encima de la mesa.

Hay 70 niveles de dificultad, y el establecimiento del nivel, como siempre, es adaptativo según el rendimiento del paciente. Hay un número de puntos a alcanzar en cada nivel, de este modo, cuando el paciente responda correctamente y alcance el número de puntos establecido por el terapeuta, pasará al siguiente nivel. Por el contrario, si responde mal y obtiene menos de cero puntos, el nivel de dificultad se reducirá.

El número de cartas a memorizar va aumentando a medida que se progresa de nivel. Del mismo modo, también se van presentando los diferentes tipos de tarea según el nivel de dificultad: primero tareas de memorizar todas las cartas, después tareas de memorización selectiva y finalmente las tareas de clasificación de cartas.

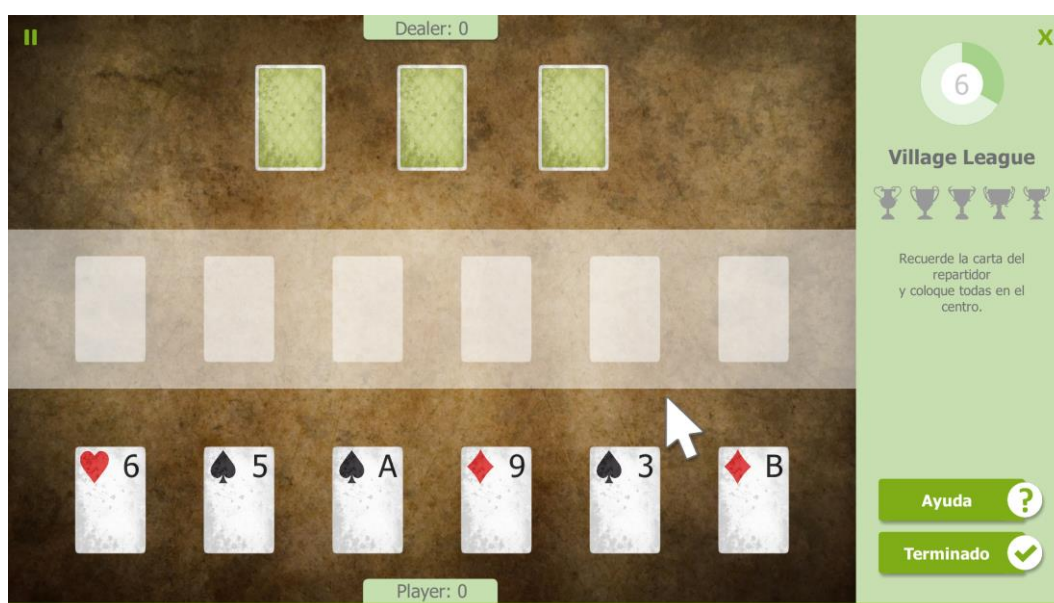


Figura 10. Nivel 6: Memorizar las tres cartas presentadas por el repartidor y seleccionarlas de nuestra baraja para ponerlas sobre la mesa.

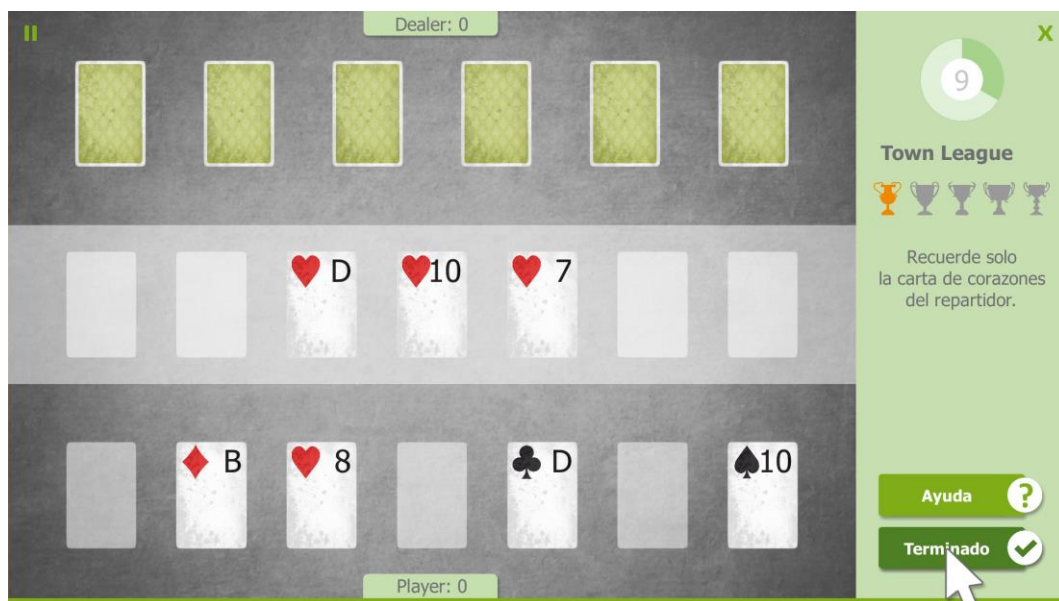


Figura 11. Nivel 9: Memorizar solo las cartas de corazones presentadas por el repartidor, seleccionarlas de nuestra baraja y ponerlas sobre la mesa.

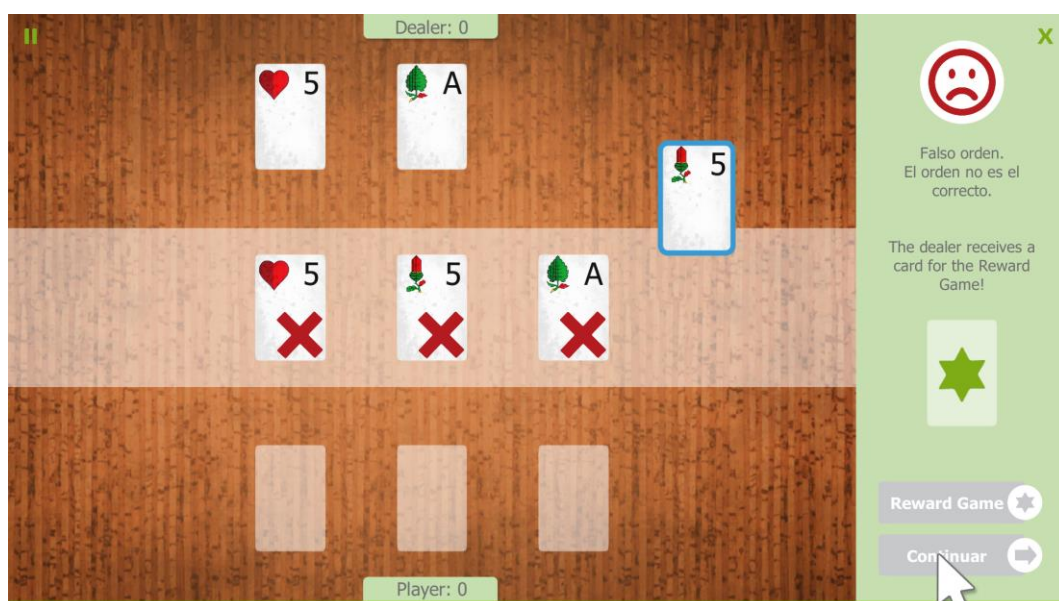


Figura 12. Nivel 17: Seleccionar las cartas de la baraja para ponerlas en la mesa en orden inverso al presentado por el repartidor. Respuesta incorrecta y el repartidor se queda una carta de recompensa. Así queda reducido el nivel de dificultad.

Memoria verbal

La tarea consiste en la visualización de unas historias breves en la pantalla. Los pacientes tienen que memorizar los detalles de la historia para posteriormente reproducirlos cuando el programa les haga preguntas.

En la fase de memorización el paciente debe adquirir los contenidos de la historia, y cuando los tenga memorizados debe pulsar Intro. Después viene la fase de las preguntas, que pueden ser de dos tipos:

- Respuesta múltiple: el paciente debe seleccionar la correcta de entre cuatro opciones.
- Respuesta libre: el paciente debe escribir la respuesta, que generalmente es una palabra o un número.

Hay diez niveles de dificultad en este módulo. La dificultad está determinada por el número de contenidos a memorizar. Los contenidos pueden ser números, nombres, sucesos u objetos. Si el paciente comete errores en las respuestas, la lectura de la historia se repite. Si sigue cometiendo errores, el nivel de dificultad desciende.

The screenshot shows a user interface for level 1. On the left, a vertical bar contains the number '1'. The main area is titled 'Tormenta invernal'. Below the title is a question box: '¿Cuándo cayó la tormenta?'. There are four yellow buttons with the following times: '22:18 h', '23:47 h', '18:47 h', and '20:22 h'. The '23:47 h' button is highlighted with an orange border. At the bottom of the main area is a button that says '¡Continúe con OK!'. On the right side, there is a small icon of a car dashboard, and below it are two buttons: 'CORRECTO' and 'ERROR'.

Figura 13. Nivel 1: Respuesta de opción múltiple después de la presentación de la historia.

The screenshot shows a user interface for level 5. On the left, a vertical bar contains the number '5'. The main area is titled 'Control de tránsito'. Below the title is a text box containing the following text: 'La policía realizó un control sobre la intensidad del tráfico en la calle Madrid. Se registró un tráfico de 126 coches por hora durante el tráfico de oficina. El policía Rodríguez informa que el 46% de los conductores sobrepasaron la velocidad límite.' At the bottom of the main area is a button that says '¡Memorice todo muy bien y presione entonces OK!'. On the right side, there is a small icon of a car dashboard, and below it are two buttons: 'CORRECTO' and 'ERROR'.

Figura 14. Nivel 5: Lectura de una historia con mayor número de detalles a memorizar.

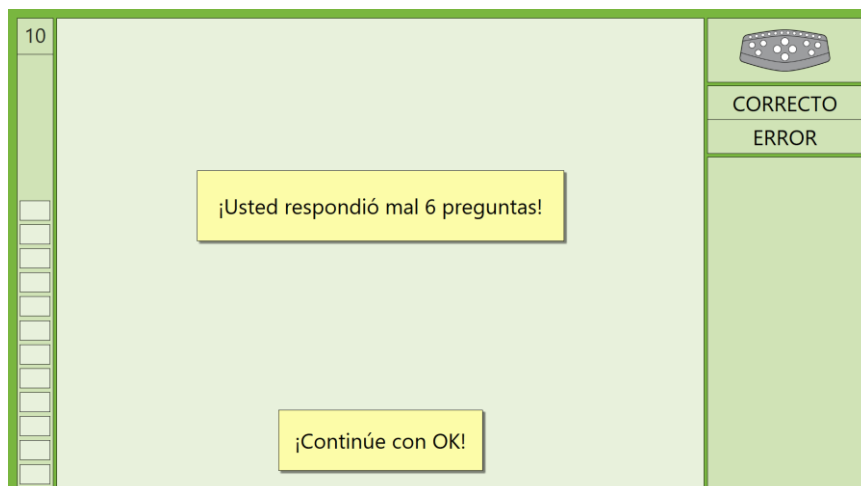


Figura 15. Nivel 10: seis respuestas incorrectas, posteriormente se volverá a presentar la historia para memorizarla de nuevo.

De compras

Este módulo presenta las tareas que se deben llevar a cabo cuando se va a comprar al supermercado. Al paciente se le da una lista de la compra que contiene todos los ítems que hay que comprar. El paciente tiene que buscar los ítems en las estanterías del supermercado para posteriormente ponerlas en el carro de la compra. Cuando ha puesto todos los ítems, el paciente va a la caja registradora.

La tarea se divide en dos fases:

- Fase de adquisición: el paciente recibe la lista de la compra, la memoriza y procede a buscar en las estanterías del supermercado.
- Fase de compra: la lista con las estanterías del supermercado aparece, y entonces el paciente tiene que ir a la estantería correspondiente y escoger el ítem correcto.

Hay 18 niveles de dificultad que van aumentando de forma adaptativa. Hay dos modos: uno que no usa dinero (hasta el nivel 11) y uno que usa dinero (el resto de niveles), de forma que el paciente tiene que llevar a cabo operaciones matemáticas. Sin estos niveles de dificultad, la dificultad únicamente varía según el número de ítems que se tienen que comprar (se puede ajustar la dificultad en la pestaña Parámetros).

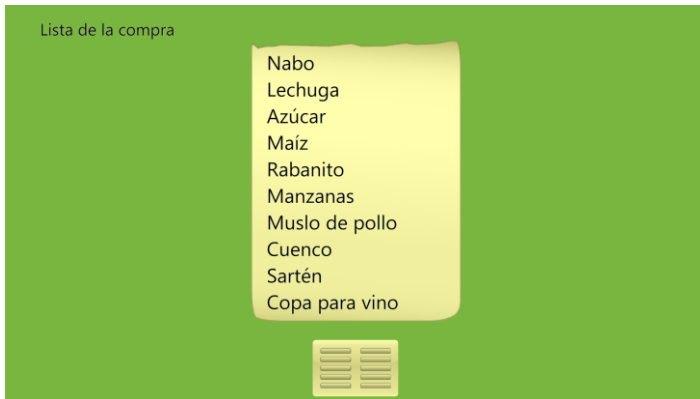


Figura 16. Nivel 10: Lista de la compra con 10 ítems para comprar.

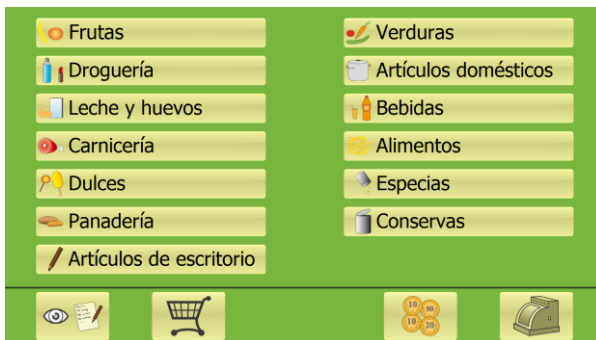


Figura 17. Lista de las estanterías del supermercado



Figura 18. Estantería de la fruta

Razonamiento lógico

Este módulo usa ejercicios donde el paciente tiene que completar series de imágenes.

En el entrenamiento, el paciente tiene que encontrar la relación entre las diferentes imágenes de las series y, a través de la inducción, encontrar la regla que clarifique

cuál va a ser la siguiente imagen de la serie. Una vez hecho esto, el paciente tiene que escoger la imagen correspondiente de una matriz de imágenes.

Las series aparecen en la parte superior de la pantalla, y pueden contener como mínimo siete imágenes, y como máximo 14.

Hay 23 niveles de dificultad. La dificultad se modifica alterando la longitud y la complejidad de las series. Las imágenes pueden ser de diferente forma, diferente color y diferente tamaño.

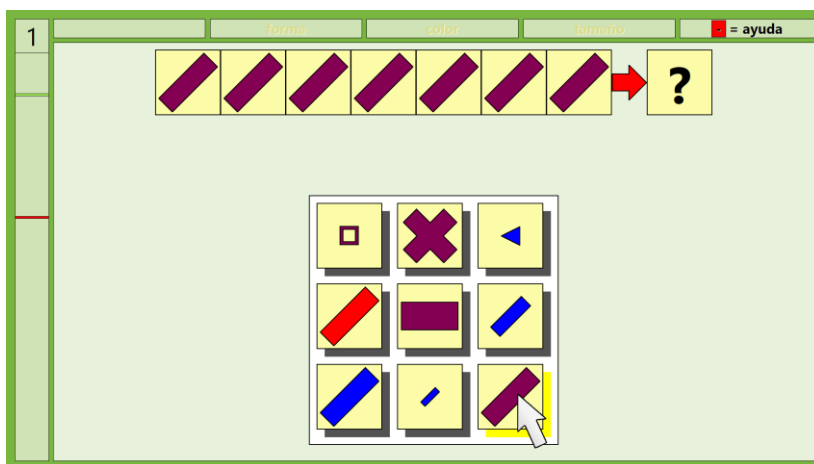


Figura 19. Nivel 1: serie compuesta por imágenes iguales entre ellas.

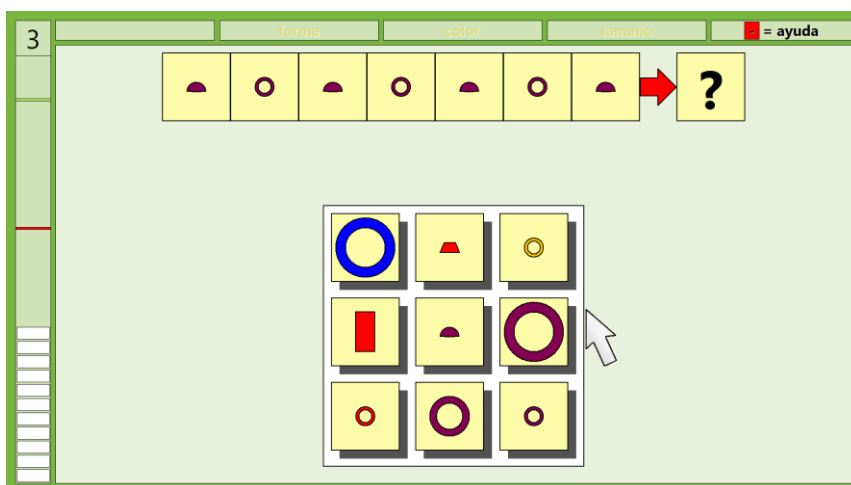


Figura 20. Nivel 3: en este nivel se presenta un mix, que significa que se pueden presentar series con formas alternas, colores alternos o tamaños alternos. La barra de la izquierda incrementa con las respuestas correctas, de manera que también incrementa el nivel de dificultad de las series que se van presentando en el nivel 3.

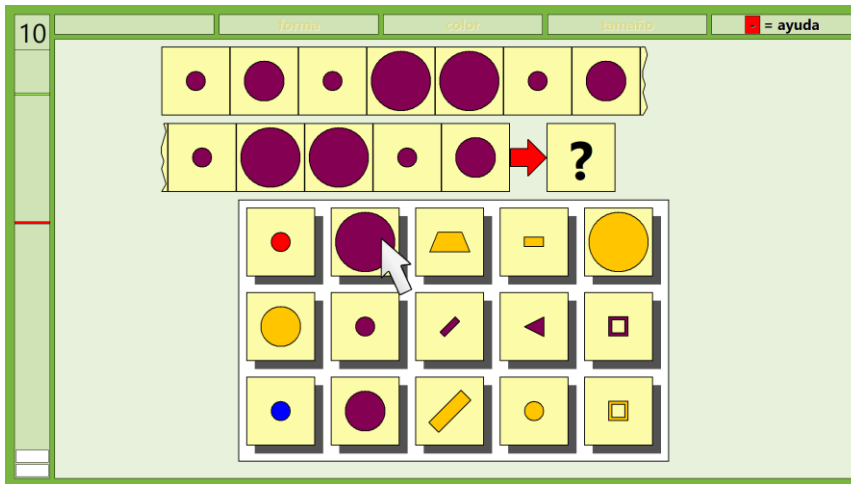


Figura 21. Nivel 10: Puede haber variaciones en la forma, el color o el tamaño. El patrón que sigue la serie es más complicado que en los niveles anteriores.

CONCLUSIONES

Como ya hacíamos referencia en la introducción, cabe atender al deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia para mejorar la funcionalidad de estos pacientes. Las personas esquizofrénicas, debido a sus déficits en atención, memoria y funciones ejecutivas, normalmente no son capaces de llevar a cabo tareas de la vida cotidiana tal y como las hacemos el resto de personas. Por ejemplo, su calidad de vida puede verse muy reducida debido al simple hecho de no saber planificar lo que tienen que hacer en un día normal, o la comida que tienen que comprar cuando van al supermercado. Del mismo modo, pueden tener accidentes de tráfico por distraerse mientras van conduciendo, o se les escapa información relevante cuando les están explicando una cosa importante, como que su mujer se ha puesto de parto.

Es importante destacar también que aún se está investigando sobre esta enfermedad. En este trabajo nos hemos limitado a exponer las investigaciones más recientes sobre la esquizofrenia, pero no podemos aportar muchas conclusiones si ni los mismos expertos han concluido nada por el momento. Sabemos que es de suma importancia rehabilitar a los pacientes para que se puedan adaptar mejor a su día a día y a la vida en general, ya que el deterioro cognitivo que sufren está estrechamente asociado a la pobre funcionalidad de estas personas. Pero resulta difícil adentrarse en según qué aspectos de esta compleja enfermedad, como en su etiopatogenia o su representación psicopatológica. Se han descrito causas varias, destacando el origen poligénico. Es por este motivo que la esquizofrenia se encamina cada vez más a ser estudiada a nivel de genética y genoma humano, aunque de momento no se ha encontrado el mecanismo que subyace al trastorno. Tampoco hay clasificaciones consistentes que incluyan los síntomas de la enfermedad. Otra cosa que no queda clara es si la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo o un trastorno neurodegenerativo.

También parece ser que hay un consenso en cuanto a los principales dominios cognitivos afectados en la enfermedad, aunque se han descrito varios más.

Lo que sí podemos mencionar es que conocer esta afectación a nivel cognitivo ha supuesto un gran avance porque nos ha permitido entender algo más el mecanismo de la esquizofrenia. Una atención deteriorada conduce a un defecto en el procesamiento de la información, y esto, a su vez, se relaciona con todos los procesos cognitivos superiores. La memoria evoca recuerdos que han quedado mal registrados, así como también existe el déficit en las funciones ejecutivas, que dependen de la atención y la memoria. Todo esto hace que la información se codifique mal, y aparece el pobre funcionamiento a nivel social, ya que los

esquizofrénicos no son capaces de percibir, interpretar y generar respuestas adecuadas. También quedarían explicados en cierta medida por este mecanismo los síntomas positivos como los delirios y las alucinaciones. Todo se debe al déficit en el procesamiento de la información, explicado por la afectación a nivel general de los procesos cognitivos superiores.

Por otro lado, el enfoque del deterioro en los diferentes dominios ha dado paso a que se realicen ensayos clínicos de intervenciones a nivel farmacológico y de capacitación, así como también han surgido nuevos modelos de resultados funcionales y clínicos.

La intervención centrada en la remediación cognitiva de estos pacientes ha permitido la reducción de los déficits, de manera que se ha podido dar una recuperación funcional y una mayor resistencia a factores ambientales estresantes. También ha promovido la autonomía de las personas con esquizofrenia.

Seguir profundizando en las causas que conducen a la esquizofrenia sería de gran utilidad a la hora de mejorar la prevención, el seguimiento y el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, así que ponemos la esperanza de que las investigaciones en este ámbito vayan avanzando en un futuro próximo.

Bibliografía

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M., y Pariante, C. M. (2013). A Systematic Review of Cognitive Function in First-Episode Psychosis, Including a Discussion on Childhood Trauma, Stress, and Inflammation. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 182
- Adityanjee; Aderibigbe, Y. A.; Theodoridis, D. y Vieweg, V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(4), 437-448
- Álvarez, A. (2016). *Perspectivas terapéuticas en la esquizofrenia: los nuevos antipsicóticos*. Trabajo de fin de grado para optar al Título de Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria
- American Psychiatric Association (APA). (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)*. Barcelona: Masson
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5ª edición*. Barcelona: Masson
- Aponte, M.; Torres, P. y Quijano, M. C. (2008). Función ejecutiva y cociente intelectual en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. *Acta colombiana de psicología*, 11(1), 127-134
- Avila-Rojas, H., Sandoval-Zamora, H. y Pérez-Neri, I. (2016). Sistemas de neurotransmisión, alteraciones neuroanatómicas y muerte celular en la esquizofrenia: actualización y perspectivas. *Investigación clínica*, 57(2), 217-230
- Barch, D. M., y Ceaser, A. (2012). Cognition in Schizophrenia: Core Psychological and Neural Mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1)
- Beck, A. T., Grant, P. M., Huh, G. A., Perivoliotis, D., y Chang, N. A. (2013). Dysfunctional Attitudes and Expectancies in Deficit Syndrome Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 43–51
- Berna, F., Potheegadoo, J., Aouadi, I., Ricarte, J. J., Allé, M. C., Coutelle, R., Boyer, L., Cuervo-Lombard, C. V. y Danion, J.-M. (2016). A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 56–66
- Bernard, J. A., Russell, C. E., Newberry, R. E., Goen, J. R. M., y Mittal, V. A. (2017). Patients with schizophrenia show aberrant patterns of basal ganglia activation: Evidence from ALE meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 14, 450–463
- Bernardo, M.; Fernández-Egea, E.; Torras, A.; Gutiérrez, F.; Ahuir, M. y Arango, C. (2007). Adaptación y validación en castellano del Inventario para la Esquizofrenia Deficitaria (SDS). *Medicina clínica*, 3(129), 91-93
- Beyazyüz, M., Küfeciler, T., Bulut, L., Ünsal, C., Albayrak, Y., Akyol, E. S. y Hashimoto, K. (2016). Increased serum levels of apoptosis in deficit syndrome schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1261–1268

- Bora, E. y Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis?. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744-755
- Braff, D. L., Ryan, J., Rissling, A. J., y Carpenter, W. T. (2013). Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4), 751-753
- Buchanan, R. W. (2007). Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1013-1022
- Cabrera, S. A. S., Michel, C. y Cruzado, L. (2017). Estados clínicos de alto riesgo para esquizofrenia y otras formas de psicosis. Una breve revisión. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 1(80), 43-60
- Calkins, M. E., Dobie, D. J., Cadenhead, K. S., Olincy, A., Freedman, R., Green, M. F., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Light, G. A., Mintz, J., Nuechterlein, K. H., Radant, A. D., Schork, N. J., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Stone, W. S., Swerdlow, N. R., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Turetsky, B. I. y Braff, D. L. (2007). The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: Model Recruitment, Assessment, and Endophenotyping Methods for a Multisite Collaboration. *Schizophrenia Bulletin*, 1(33), 33-48
- Chen, C-W. y Sun, C-W. (2017). Combination of Electroencephalography and Near-Infrared Spectroscopy in Evaluation of Mental Concentration during the Mental Focus Task for Wisconsin Card Sorting Test. *Scientific Reports*, 7, 338
- Cohen, A. S., Brown, L. A. y Minor, K. S. (2010). The psychiatric symptomatology of deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 118(1-3), 122-127
- Corr, P. J. (2008). Trastorno clínico III: esquizofrenia. En *Psicología Biológica*. (pp. 471-516). México: McGraw-Hill Interamericana
- Da Silva, F. N., Irani, F., Richard, J., Brensinger, C. M., Bilker, W. B., Gur, R. E., y Gur, R. C. (2012). More than just tapping: index finger-tapping measures procedural learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 234-240
- Digiacomio, M. R., Gómez, C. M., Gómez, J. y Camacho, M. (2006). Contribuciones desde el EEG para la comprensión de la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 13(4), 136-144
- Douet, V., y Chang, L. (2014). Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 343
- Farreny, A. (2010). *Fonaments i eficàcia de l'entrenament cognitiu Repyflec per a pacients amb esquizofrènia*. Tesis para optar al título de Doctora, Departamento de personalidad, evaluación y tratamientos psicológicos, Universitat de Barcelona, Barcelona
- Fatouros-Bergman, H.; Cervenka, S.; Flyckt, L.; Edman, G. y Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 158, 156-162

- Fioravanti, M., Bianchi, V., y Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12, 64
- Foussias, G., y Remington, G. (2010). Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–369
- García, E. (2016). *La influencia de las funciones ejecutivas en los procesos de memoria en el trastorno esquizofrénico paranoide y bipolar con y sin sintomatología psicótica*. Tesis para optar al título de Doctor, Facultad de psicología, Departamento de Psicología Básica II (Procesos cognitivos), Universidad Complutense de Madrid, Madrid
- García, L. (2016). *Eficacia del programa de rehabilitación cognitiva computarizada (RehaCom) sobre la cognición y el funcionamiento psicosocial de pacientes diagnosticados de un primer episodio psicótico*. Tesis para optar al título de Doctor, Departamento de medicina clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante
- Golcman, A. A. (2015). El diagnóstico de la demencia precoz y la esquizofrenia en Argentina, 1920-1940. *Trashumante: Revista Americana de Historia Social*, 5, 150-172
- Goldberg, T. E. y Green, M.F. (2002). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 657-669
- Green, M. F., Horan, W. P., y Sugar, C. A. (2013). Has the Generalized Deficit Become the Generalized Criticism? *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 257–262
- Green, M. F.; Horan, W. P. y Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 620–631
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Calkins, M. E., Freedman, R., Green, M. F., Gur, R. E., Gur, R. C., Light, G. A., Nuechterlein, K. H., Olincy, A., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Stone, W. S., Sugar, C. A., Swerdlow, N. R., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Turetsky, B. I. y Braff, D. L. (2016). Genetic Assessment of Additional Endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study. *Schizophrenia Research*, 170(1), 30-40
- Guilera, C. (2015). Apuntes de clase asignatura Bases biológicas de los trastornos mentales. Tema esquizofrenia. Barcelona: Universidad Abat Oliba CEU
- Gupta, S., y Kulhara, P. (2010). ¿Qué es la esquizofrenia: Un trastorno del desarrollo neurológico o neurodegenerativo o una combinación de ambos? Un análisis crítico. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 21-27
- Gur, R. C., Ragland, J. D., Moberg, P. J., Turner, T. H., Bilker, W. B., Kohler, C., Siegel, S. J. y Gur, R. E. (2001). Computerized neurocognitive scanning: I. methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 766-776
- Gutiérrez, K. (2013). Evaluación neuropsicológica de la cognición social en la esquizofrenia. *Pensamiento Psicológico*, 11(2), 103-123

- Hahn, B., Robinson, B. M., Kaiser, S. T., Matveeva, T. M., Harvey, A. N., Luck, S. J., y Gold, J. M. (2012). Kraepelin and Bleuler Had It Right: People With Schizophrenia Have Deficits Sustaining Attention Over Time. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(3), 641–648
- Hartmann-Riemer, M. N.; Hager, O. M.; Kirschner, M.; Bischof, M.; Kluge, A.; Seifritz, E. y Kaiser, S. (2015). The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 169, 427-432
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., y Bowie, C. R. (2006). Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250–258
- Hemsley, D. R. (2009). Las esquizofrenias: Modelos explicativos. En Belloch, A., Sandín, B. y Ramos, F. (coord.), *Manual de psicopatología, Volumen II*, (pp. 397-419). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España
- Hernández, J., Ricarte, J., Ros, L., y Latorre, J. (2013). Working memory and changes in the attribution of hostility on accidental social situations in paranoid schizophrenic patients. *Revista De Psicología Social*, 28(3), 361-372
- Huang, M., Huang, Y., Yu, L., Hu, J., Chen, J., Jin, P., Xu, W., Wei, N., Hu, S., Qi, H. y Xu, Y. (2016). Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 16, 344
- Huertas, M. E. (2015). *Efecto del raloxifeno sobre el funcionamiento neuropsicológico en mujeres con esquizofrenia postmenopáusicas*. Tesis para optar al título de Doctora, Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra
- Isaac, C., y Januel, D. (2016). Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 6
- Jaramillo, L. E., Sánchez, R., Rodríguez-Losada, J., Beltrán, D., Ospina, J., Palacio, C., . y García, J. (2013). Memoria de trabajo verbal en individuos con esquizofrenia y sus familiares de primer grado: Relación con los síntomas negativos y desorganizados. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41(3), 106-14
- Jaramillo, P.; Ruiz, J. C. y Fuentes, I. (2011). Relaciones entre neurocognición, procesamiento emocional y funcionamiento social en la esquizofrenia. *Psychology, society and education*, 2(3), 99-112
- Jáuregui, M. y Razumiejczyk, E. (2011). Memoria y aprendizaje: Una revisión de los aportes cognitivos. *Revista Virtual de la Facultad de Psicología y Psicopedagogía de la Universidad del Salvador*, 26, 20-44
- Jędrasik-Styła, M., Ciołkiewicz, A., Styła, R., Linke, M., Parnowska, D., Gruszka, A., Denisiuk, M., Jarema, M., Green, M. F. y Wichniak, A. (2015). The Polish Academic Version of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Evaluation of Psychometric Properties. *The Psychiatric Quarterly*, 86(3), 435–447

- Jiménez, M. P., Ramos, F y Sanchís, M. C. (2009). Las esquizofrenias: Aspectos clínicos. En Belloch, A., Sandín, B. y Ramos, F. (coord.), *Manual de psicopatología, Volumen II*, (pp. 371-395). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España
- Johnson, M. K., McMahon, R. P., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Hahn, B., Leonard, C. J., Luck, S. J. y Gold, J. M. (2013). The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology*, 27(2), 220–229
- Keefe, R. S. E., Haig, G. M., Marder, S. R., Harvey, P. D., Dunayevich, E., Medalia, A., ... Stern, R. G. (2016). Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 19-33
- Kimhy, D., Yale, S., Goetz, R. R., McFarr, L. M., y Malaspina, D. (2006). The Factorial Structure of the Schedule for the Deficit Syndrome in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 274–278
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E., y Carpenter, W. T. Jr. (2001). A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 165-171
- Kirkpatrick, B.; Miller, B.; Garcia-Rizo, C. y Fernandez-Egea, E. (2014). Schizophrenia: A systemic disorder. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 8(2), 73-79
- Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Glahn, D., Davidson, M., y Reichenberg, A. (2015). The Puzzle of Processing Speed, Memory and Executive Function Impairments in Schizophrenia: Fitting the Pieces Together. *Biological Psychiatry*, 78(11), 786–793
- Lacruz, M. E. (2006). *Estudio neurofisiológico de la memoria declarativa en el hombre*. Tesis para optar al título de Doctora, Facultad de medicina, Departamento de fisiología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid
- Lam, M., Wang, M., Huang, W., Khia, G., Rapisarda, A., Kraus, M., Kang, S., Keefe, R.S.E. y Lee, J. (2017). Establishing the Brief Assessment of Cognition-Short form. *Journal of psychiatric research*, (93), 1-11
- Laurens, K. R. y Cullen, A. E. (2016). Toward earlier identification and preventative intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51, 475–491
- Lee, J., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., ... Braff, D. L. (2015). Verbal Working Memory in Schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study: The Moderating Role of Smoking Status and Antipsychotic Medications. *Schizophrenia Research*, 163(0), 24–31
- Lewandowski, K. E., Whitton, A. E., Pizzagalli, D. A., Norris, L. A., Ongur, D., y Hall, M-H. (2016). Reward Learning, Neurocognition, Social Cognition, and Symptomatology in Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 100
- López, P., Sanmillán, H. E., Cainet, A. R. y Olivares, O. M. (2015). Algunas consideraciones teóricas relacionadas con el estudio de la esquizofrenia. *Revista de información científica*, 93(5), 181-198

- Lozano, L. M. y Acosta, R. (2009). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Revista Med*, 1(17), 87-94
- Luque, R.; Berrios, G. E. y Villagrán, J. M. (2003). Schizophrenia: a conceptual history. *International journal of psychology and psychological therapy*, 2(3), 111-140
- Marsman, A., van den Heuvel, M. P., Klomp, D. W. J., Kahn, R. S., Luijten, P. R., y Hulshoff Pol, H. E. (2013). Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 120–129
- Martin, A. K., Mowry, B., Reutens, D. y Robinson, G.A. (2015). Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence. *Brain and cognition*, 99, 57-67
- Martinez Serrano, J., Medina Garrido, M. L., Consuegra Sanchez, R., Del Cerro Onate, M., Lopez-Mesa, J. L., y Gonzalez Matas, J. (2012). In defence of the diagnosis of simple schizophrenia: Reflections on a case presentation. [En defensa del diagnóstico de esquizofrenia simple: reflexiones a propósito de un caso]. *Revista De Psiquiatría y Salud Mental*, 5(1), 53-62
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A. y LaMantia, A-S. (2001). Neural development, cell-cell signalling, and the “Two-Hit” Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 3(27)
- McGlashan, T. H. (2011). Eugen bleuler: Centennial anniversary of his 1911 publication of dementia praecox or the group of schizophrenias. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1101-1103
- Miranda, A. L., López, C., García, J. y Ospina, J. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría*, 3(32), 237-248
- Mirzakhanian, H., Singh, F., Seeber, K., Shafer, K. M., y Cadenhead, K. S. (2013). A Developmental Look at the Attentional System in the At Risk and First Episode of Psychosis: Age related Changes in Attention along the Psychosis Spectrum. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(0), 26–43
- Morales, C., Pérez, M. A. y Fuenzalida, M. (2015). Papel de la transmisión gabaérgica en la fisiopatología de la esquizofrenia. *Revista farmacológica de Chile*, 8(1), 26-34
- Morales, I. (2014). *Déficit cognitivo en pacientes con primer episodio psicótico: alteraciones neuropsicológicas y psicofisiológicas*. Tesis para optar al título de Doctora, Facultad de psicología, Departamento de psicología básica (Procesos cognitivos), Universidad Complutense de Madrid, Madrid
- Muñoz, L. F. y Jaramillo, L. E. (2015). DSM-5: ¿Cambios significativos?. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 111-121
- Nácher, V. (1995). La microglía y su función inmunitaria en el sistema nervioso. *Fòrum de Recerca*, 1, 173-189
- Nieto, M. (2016). *La atención sostenida como marcador de vulnerabilidad de la esquizofrenia: una serie de meta-análisis de estudios con Test de Ejecución Continua (CPT)*. Tesis para

optar al título de Doctora, Facultad de psicología, Departamento de Personalidad, Evaluación y tratamiento psicológico I (Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica), Universidad Complutense de Madrid, Madrid

- Nieva, M. E. (2010). *Esquizofrenia y deficit cognitivo*. Tesis para optar al Título de Psicólogo, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzeroni, L. C., Light, G. A., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L.J.... Braff, D. L. (2015). Attention/Vigilance in Schizophrenia: Performance Results from a Large Multi-Site Study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia Research*, 163(0), 38–46
- Ojeda, N., Peña, J., Bengoetxea, E., García, A., Sánchez, P., Segarra, R., Ezcurra, J., Gutiérrez-Fraile, M. y Eguíluz, J. I. (2012). REHACOP: Programa de rehabilitación cognitiva en psicosis. *Revista de Neurología*, 54, 337-342
- Oliván, C. (2016). *Genética de la esquizofrenia: serotonina, dopamina e interleukinas*. Alcoy (Alicante): Área de innovación y desarrollo, S.L.
- Orellana, G., y Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 35
- Pérez, J. J.; Romero, M.; Salazar, A. y Ortega, B. (2016). Estudio piloto. Memoria implícita, memoria explícita y deterioro cognitivo: evolución en el trastorno psicótico. *Enfermería global*, 41, 135-152
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S. y Rojo, E. (2014). Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas españolas de psiquiatría*, 42(4), 185-195
- Pinzón-Amado, A., León-Martínez, N. E. y Blanco-Díaz, M. J. (2007). Asociación entre la alteración de los movimientos oculares sacádicos y la esquizofrenia: un estudio de casos y controles. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 4(36), 628-642
- Prieto, A. (2015). *Funcionamiento social en la esquizofrenia y neurocognición: variables predictoras*. Tesis para optar al título de Doctora, Facultad de psicología, Departamento de psicología básica, Psicobiología y metodología de las ciencias del comportamiento, Universidad de Salamanca, Salamanca
- Rodríguez-Jimenez, R., Fernandez-Garcimartín, H., Bagney, A., Dompablo, M., Torio, I., Rodríguez, C., Arias, F. y Rodríguez-Torresano, J. (2013). Cognición y Esquizofrenia: De la Neurocognición a la Cognición Social. *Psilogos*, 1(11), 10-24
- Rojas, M. E. (2015). *Efecto de antipsicóticos típicos y atípicos sobre las funciones cognoscitivas y el nivel de cortisol en pacientes esquizofrénicos paranoides*. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencia del Comportamiento, Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara, Jalisco, Guadalajara
- Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Hill, D. K., Keshavan, M. S., Gur, R. C. y Sweeney, J. A. (2014). Emotion

Recognition Deficits in Schizophrenia-Spectrum Disorders and Psychotic Bipolar Disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. *Schizophrenia Research*, 158(0), 105–112

- Sambataro, F., Mattay, V. S., Thurin, K., Safrin, M., Rasetti, R., Blasi, G., Callicott, J. H. y Weinberger, D. R. (2013). Altered Cerebral Response During Cognitive Control: A Potential Indicator of Genetic Liability for Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(5), 846–853
- Sánchez, M. C. (2014). Teoría de la mente y esquizofrenia: aspectos conductuales y evolutivos. *Intersedes*, 30(15)
- Sarkar, A., Marchetto, M. C. y Cage, F. H. (2015). Synaptic activity: an emerging player in schizophrenia. *Brain Research*, 1656(2017), 68-75
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., y Twamley, E. W. (2013). Deficits in Domains of Social Cognition in Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Empirical Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 979–992
- Scala, S., Pousada, A., Stone, W. S., Thermenos, H. W., Manschreck, T. C., Tsuang, M. T., Faraone, S. V. y Seidman, L. J. (2013). Verbal and Visual-Spatial Memory Impairment in Youth at Familial Risk for Schizophrenia or Affective Psychosis: A Pilot Study. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 122–128
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., y Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, 150(1), 42–50
- Scherzer, P., Leveillé, E., Achim, A., Boisseau, E., y Stip, E. (2012). A Study of Theory of Mind in Paranoid Schizophrenia: A Theory or Many Theories? *Frontiers in Psychology*, 3, 432
- Sepede, G., Spano, M. C., Lorusso, M., De Berardis, D., Salerno, R. M., Di Giannantonio, M., y Gambi, F. (2014). Sustained attention in psychosis: Neuroimaging findings. *World Journal of Radiology*, 6(6), 261–273
- Serret, J. (2015). *Cognición social y sintomatología en esquizofrenia*. Tesis para optar al título de Máster, Universitat Jaume I, Castellón de la Plana
- Shen, C., Popescu, F. C., Hahn, E., Ta, T. T. M., Dettling, M. y Neuhaus, A. H. (2014). Neurocognitive Pattern Analysis Reveals Classificatory Hierarchy of Attention Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 878-885
- Smid, H. G. O. M., Martens, S., de Witte, M. R., y Bruggeman, R. (2013). Inflexible Minds: Impaired Attention Switching in Recent-Onset Schizophrenia. *PLoS ONE*, 8(10)
- Sociedad Española de Psiquiatría (1998). *Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia* (Ed.). Pamplona: S. E. P.
- Stone, J. M. (2011). Glutamatergic Antipsychotic Drugs: A New Dawn in the Treatment of Schizophrenia? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 1(1), 5-18

- Strauss, G. P., Harrow, M., Grossman, L. S., y Rosen, C. (2010). Periods of Recovery in Deficit Syndrome Schizophrenia: A 20-Year Multi-follow-up Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 788–799
- Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., Buchanan, R. W., Green, M. F. y Carpenter, W. T. (2013). Deconstructing Negative Symptoms of Schizophrenia: Avolition-Apathy and Diminished Expression Clusters Predict Clinical Presentation and Functional Outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 783–790
- Thomas, M. L., Brown, G. G., Gur, R. C., Moore, T. M., Patt, V. M., Nock, M. K., Naifeh, J. A., Heeringa, S., Ursano, R. J. y Stein, M. B. (2015). Measurement of latent cognitive abilities involved in concept identification learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(6), 653-669
- Torres, B., Rodríguez, P., Mascarós, L., Serra, J. F., Morer, B. y Tajima, K. (2017). Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos relacionados. En *Manual APIR Psicología Clínica (Tomo I)* (pp. 72). Academia de preparación PIR, S.L.
- Turetsky, B. I., Greenwood, T. A., Olincy, A., Radant, A. D., Braff, D. L., Cadenhead, K. S., et al. (2008). Abnormal auditory N100 amplitude: A heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biological Psychiatry*, 64(12), 1051-1059
- Valverde, M. A. (2012). Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(115), 521-545
- Van Kesteren, C. F. M. G., Gremmels, H., de Witte, L. D., Hol, E. M., Van Gool, A. R., Falkai, P. G., Kahn, R. S. y Sommer, I. E. C. (2017). Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Translational Psychiatry*, 7(3), e1075
- Vaskinn, A., Fiske, A. P. y Green, M. F. (2017). Enhancing tolerability of a measure of social perception in schizophrenia: Comparison of short and long norwegian versions of the relationships across domains test. *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(3), 254-262
- Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M. y Helleman, G. S. (2013). Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Research*, 151(0), 78–84
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., y Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 87
- VVAA. (2006). Continuous Performance Test – Identical Pair version. *Cogtest: The definitive solution for cognitive testing*. Extraído de http://www.cogtest.com/tests/cognitive_int/cpt_ipv.html Recuperado el 24 de mayo de 2017
- VVAA. (2015). La teoría del glutamato en la esquizofrenia. *Boletín de Información clínica*, 26(1)
- Wolfgang, M. D. y Jürgen, M. D. (2015). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(69), 661-673

- Yu, M., Tang, X., Wang, X., Zhang, X., Zhang, X., Sha, W., Yao, S., Shu, N., Zhang, X. y Zhang, Z. (2015). Neurocognitive Impairments in Deficit and Non-Deficit Schizophrenia and Their Relationships with Symptom Dimensions and Other Clinical Variables. *PLoS ONE*, 10(9)
- Zhang, R.; Picchioni, M.; Allen, P. y Toulopoulou, T. (2016). Working Memory in Unaffected relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 1068-1077